

544,896

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 8 月 26 日 (26.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/071503 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/195, 31/216, 31/405, A61P 31/12, 1/16, C07C 235/28, 235/76, 237/22, 251/38, C07D 209/20
- (74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1050001 東京都港区虎ノ門 1 丁目 2 番 1 2 号 SVAX T ビル Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001498
- (22) 国際出願日: 2004 年 2 月 12 日 (12.02.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-034056 2003 年 2 月 12 日 (12.02.2003) JP
特願2003-272420 2003 年 7 月 9 日 (09.07.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 青木 雅弘 (AOKI, Masahiro). 加藤 秀之 (KATO, Hideyuki). 須藤 正幸 (SUDOH, Masayuki). 佃 拓夫 (TSUKUDA, Takuo). 増渕 みや子 (MASUBUCHI, Miyako). 川崎 健一 (KAWASAKI, Kenichi).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR VIRAL DISEASE

(54) 発明の名称: ウイルス治療薬

(57) Abstract: It is intended to provide a medicinal composition for preventing or treating viral infection. A medicinal composition containing a compound, which has an extremely potent anti-HCV activity and an HCV amplification inhibitory effect and shows little cytotoxicity *in vivo*, is highly useful as a preventive/remedy for HCV.

(57) 要約: 本発明は、ウイルス感染症を予防または治療するための医薬組成物の提供を目的とする。本発明の化合物は、非常に強い抗 HCV 活性及び HCV の増幅抑制効果を有し、かつ、インビロ細胞毒性については軽微であることから、本発明の化合物を含む医薬組成物は抗 HCV 予防/治療剤として極めて有用である。

WO 2004/071503 A1

明 細 書

ウイルス治療薬

技術分野

- 5 本発明は、ウイルス感染症特にHCVの感染による肝臓疾患の予防及び治療をするための医薬組成物に関する。

背景技術

- 10 C型肝炎ウイルス（HCV）の感染者は世界で1～2億人、日本国内では200万人以上と推測されている。これらの患者の約50%が慢性肝炎に移行しそのうち約20%が感染後30年以上たつて肝硬変、肝癌となる。肝癌の約90%の原因がC型肝炎といわれている。日本国内では、毎年2万人以上の患者がHCV感染に伴う肝癌により死亡している。

- 15 HCVは1989年に輸血後の非A非B型肝炎の主要な原因ウイルスとして発見された。HCVはエンベロープを有するRNAウイルスであり、そのゲノムは1本鎖（+）RNAからなり、フラビウイルス科のヘパチウイルス（Hepacivirus）属に分類される。

- 20 HCVは、いまだ明らかでない原因により宿主の免疫機構を回避するため、免疫機構の発達した大人に感染した場合でも持続感染が成立することが多く、慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと進行し、手術により摘出しても、非癌部で引き続き起こる炎症のため肝癌が再発する患者が多いことも知られている。

よって、C型肝炎の有効な治療法の確立が望まれており、その中でも、抗炎症剤により炎症を抑える対処療法とは別に、患部である肝臓においてHCVを減らすあるいは根絶させる薬剤の開発が強く望まれている。

- 25 現在、HCV排除の唯一の有効な治療法としてインターフェロン治療が知られている。しかしインターフェロンが有効な患者は、全患者の1/3程度である。特にHCV ゲノタイプ1bに対するインターフェロンの奏効率は非常に低い。従って、インターフェロンに代わる、若しくはそれと併用し得る抗HCV薬の開発が強く望まれている。

近年、リバビリン (Ribavirin: 1- β -D-リボフラノシル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシアミド) がインターフェロンとの併用によるC型肝炎治療薬として市販されているが、有効率は依然低く、更なる新規なC型肝炎治療薬が望まれている。また、インターフェロンアゴニスト、インターロイキン-12アゴニスト等、患者の免疫力を増強させることによってウイルスを排除する手段も試みられているが、いまだ有効とされる薬剤は見出されていない。

HCV遺伝子がクローニングされて以来、ウイルス遺伝子の機構と機能、各ウイルスのタンパク質の機能などについての分子生物学的解析は急速に進展したが、ホスト細胞内でのウイルスの複製、持続感染、病原性などのメカニズムは十分に解明されておらず、現在の所、信頼できる培養細胞を用いたHCV感染実験系は構築されていない。従って従来、抗HCV薬の評価をするにあたり他の近縁ウイルスを用いた代替ウイルスアッセイ法を用いなければならなかった。

しかし近年、HCVの非構造領域部分を用いてインビトロでのHCV複製を観測することが可能になったことにより、レプリコンアッセイ法によって抗HCV薬を容易に評価することができるようになった (非特許文献1)。この系でのHCV RNA複製のメカニズムは、肝細胞に感染した全長HCV RNAゲノムの複製と同一であると考えられている。従って、この系は、HCVの複製を阻害する化合物の同定に有用な細胞に基づくアッセイ系といえることができる。

本特許でクレームされている化合物は上記レプリコンアッセイ法によって見出されたHCVの複製を阻害する化合物である。これら阻害剤はHCVの治療薬となる可能性が高いと考えられる。

非特許文献1

ブイ・ローマン等著、サイエンス (Science)、1999年、第285巻、第110-113頁

本発明は、ウイルス感染症、特にHCVの感染による肝臓疾患の予防及び治療をするための医薬組成物を提供することを目的とする。

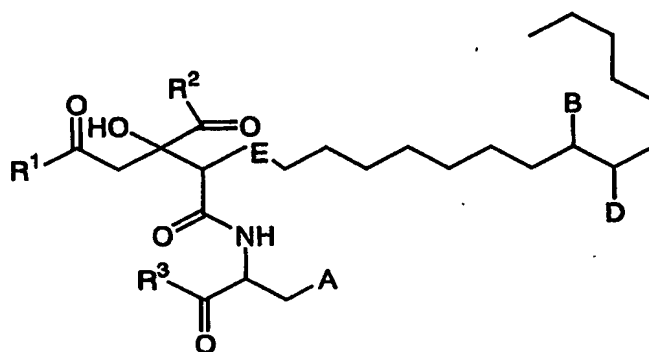
本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、本発明の化合物が、非常に強い抗HCVレプリコン活性さらにはHCVの増幅抑制効果を有

し、且つ、インビトロの細胞毒性については軽微であること、そして、抗HCV
 予防／治療剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成させるに至っ
 た。

5 発明の開示

すなわち、本発明は、以下の(1)～(3)を提供する。

(1) 下記一般式(I)：



(式中、Aは、 $-OX$ で置換されたフェニル基、または3-インドリル基を表
 し；

Xは、水素原子、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素
 数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖
 状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

Bは、水素原子、水酸基、オキシ基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-$
 OR^6 、又はハロゲン原子を表し；

R^4 および R^5 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1～6の直鎖状もしくは
 分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル
 基、または炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表すか、も
 しくは R^4 と R^5 が一緒になって3～8員環(例えば、ピペラジン環、ピロリジン
 環、ピペリジン環、モルフォリン環、ヘキサメチレンイミン環など)を表し；

R^6 は、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基(炭素数1～
 4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミ
 ノ基で置換されていてもよい)を表し；

Dは、水素原子、又は水酸基を表し；

Eは、一重結合又は二重結合を表し；

R^1 、 R^2 、及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、アミノ基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよい）、 $-OZ$ 、炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基、炭素数2～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキニル基を表し；

Zは、炭素数1～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を示す）で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、HCV等のウイルス感染症を予防または治療するための医薬組成物。

(2) 上記一般式(I) (式中の各記号は、上記一般式(I)と同義である。ただし、Aが3-インドリル基である場合、Aが、p位を $-OX$ で置換されたフェニル基であり、Xが、2-イソペンテニルまたは水素原子であり、Bが、オキシ基であり、Dが、水素原子であり、Eが二重結合を示し、 $R^1 \sim R^3$ のいずれもが水酸基である場合、及びAが、p位を $-OX$ で置換されたフェニル基であり、Xが、2-イソペンテニルであり、Bが、オキシ基であり、Dが、水素原子であり、結合Eが二重結合を示し、 $R^1 \sim R^3$ のいずれもがメトキシ基である場合を除く) で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

(3) 上記一般式(I) (式中の各記号は、上記一般式(I)と同義である。ただし、Aが3-インドリル基の場合、Aが、p位を $-OX$ で置換されたフェニル基であり、Xが水素原子の場合、及びAが、p位を $-OX$ で置換されたフェニル基であり、Xが2-イソペンテニルであり、Bが、オキシ基であり、Dが、水素原子であり、結合Eが二重結合を示し、 $R^1 \sim R^3$ のいずれもが水酸基あるいはメトキシ基である場合を除く) で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

発明を実施するための最良の形態

本発明のHCV等のウイルス感染による疾病を予防及び/又は治療するための医薬組成物についてさらに詳細に説明する。

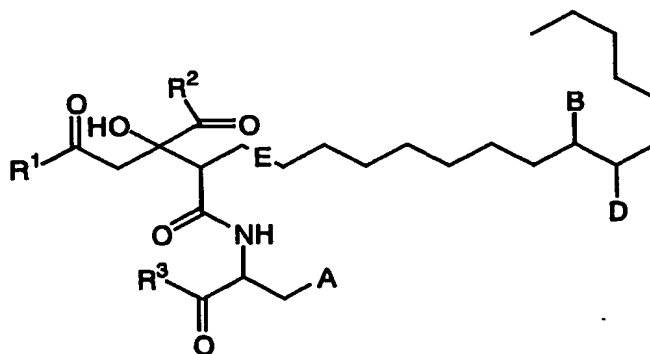
なお、本明細書で用いられる治療という用語には、本発明の医薬組成物を被験者に投与することによって、HCVを消滅あるいは軽減させること、さらなるHCVの広がりを抑制すること、HCVの感染による症状を軽減することが含まれる。HCVの感染による症状としては、C型肝炎、肝硬変、肝繊維化、肝癌などが挙げ、好ましくはC型肝炎である。

また、本明細書で用いられる炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基とは、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状の炭化水素基であって、少なくとも1の二重結合を含むものをいう。また炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基とは、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状の炭化水素基であって、少なくとも1の三重結合を含むものをいう。

本発明の「プロドラッグ」とは、生理的条件下あるいは加溶媒分解によって、式(I)の化合物又は製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式(I)の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式(I)の化合物に変換されて存在するものである。

本発明は、以下に示すとおりである。

1. 下記一般式(I):



(式中、Aは、-OXで置換されたフェニル基、または3-インドリル基を表し；

Xは、水素原子、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

5 Bは、水素原子、水酸基、オキソ基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-OR^6$ 、又はハロゲン原子を表し；

R^4 および R^5 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表すか、もしくは R^4 と R^5 が一緒になって3～8員環を表し；

10 R^6 は、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい）を表し；

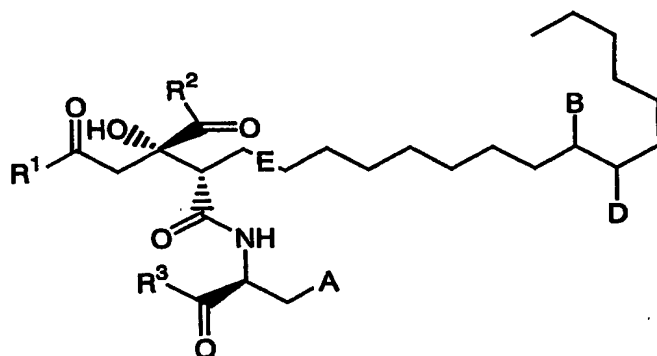
Dは、水素原子、又は水酸基を表し；

結合Eは、一重結合又は二重結合を表し；

15 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、アミノ基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよい）、 $-OZ$ 、炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

20 Zは、炭素数1～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を示す）で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、ウイルス感染症を予防または治療するための医薬組成物。

25 2. 下記一般式(I')：



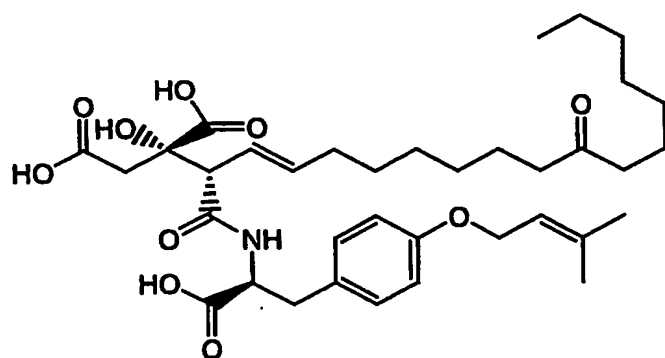
(式中、A、B、D、結合E、R¹、R²およびR³は、上記1のとおりである)で表される上記1の式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記1の医薬組成物。

- 5 3. Aが、4位を-OXで置換されたフェニル基であり、Xが、水素原子、炭素数1~8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2~8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2~8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、である式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記1または2の医薬組成物。
- 10 4. Bが、オキソ基、水素原子、水酸基、または=N-OR⁶である式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記1~3のいずれか1の医薬組成物。
- 15 5. R¹、R²、及びR³が、同一又は異なって、水酸基、アミノ基、または-OZ(ここで、Zは、炭素数1~4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基である)である式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記1~4のいずれか1の医薬組成物。
- 20 6. Aが、4位を-OXで置換されたフェニル基であり、Xが、水素原子、炭素数1~8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2~8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2~8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、であり、Bが、オキソ基、水酸基、または=N-OR⁶であり、R¹、R²、及びR³が、同一又は異なって、水酸基、または-OZ(ここで、Zは、炭素数1~4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基である)である式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、

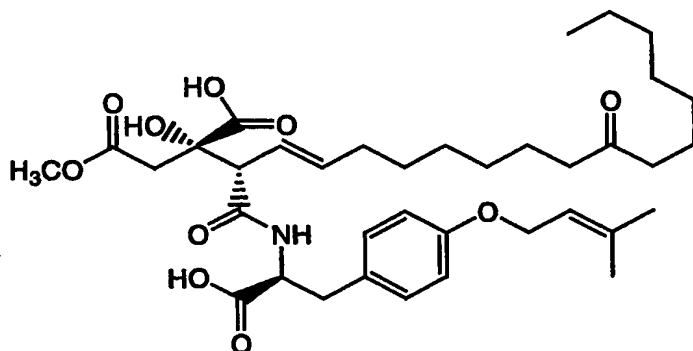
上記 1 または 2 の医薬組成物。

7. X が、炭素数 1 ～ 8 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数 2 ～ 8 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数 2 ～ 8 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、であり、B が、オキソ基または水酸基であり、R¹、R²、及び R³ が、いずれも水酸基である式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記 6 の医薬組成物。
8. A が、3-インドリル基である式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記 1 または 2 の医薬組成物。
9. B が、オキソ基または水酸基であり、R¹、R²、及び R³ が、いずれも水酸基である式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記 8 の医薬組成物。

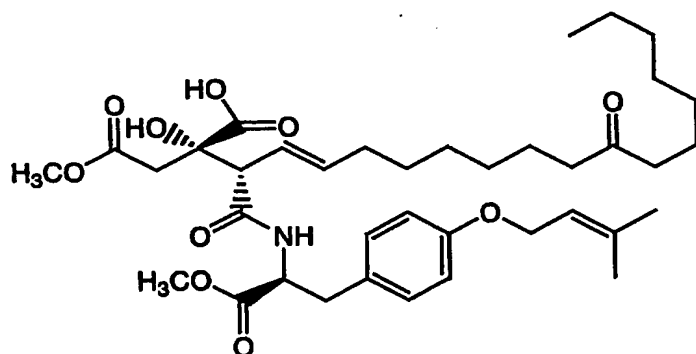
10. 下記：



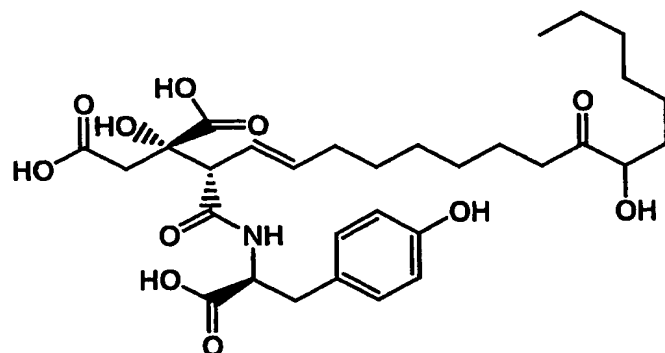
No.1



No.2

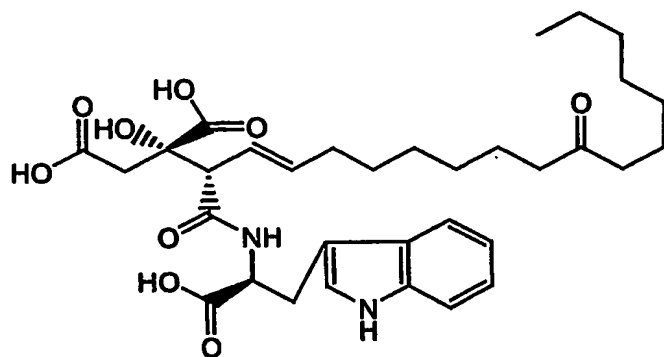


No.3

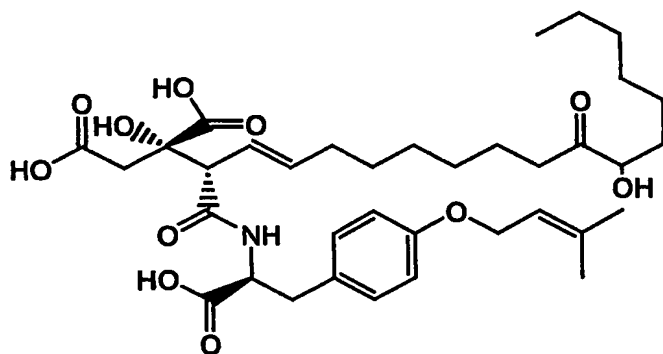


No.4

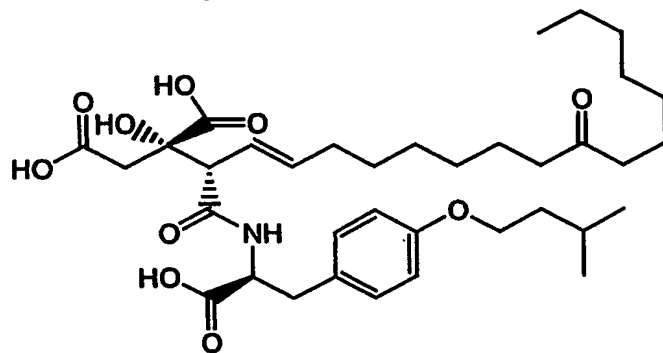
10



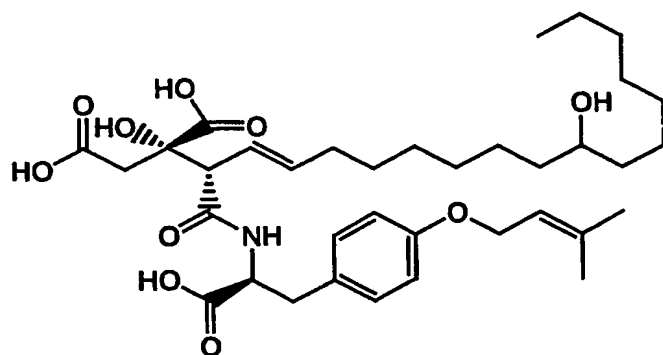
No.5



No.6

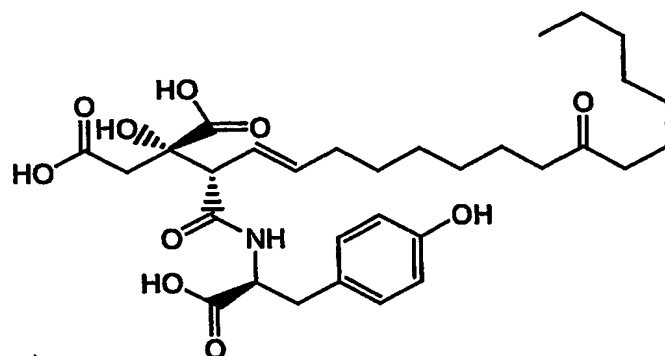


No.7

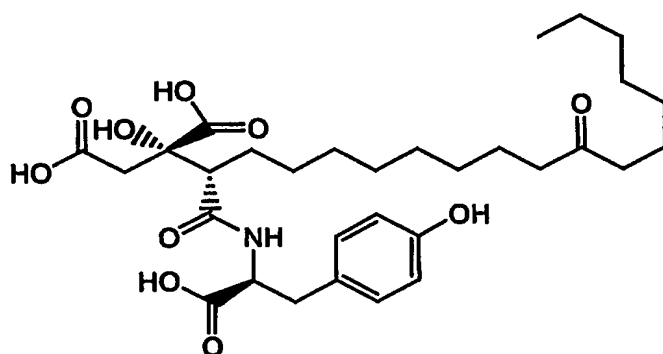


No.8

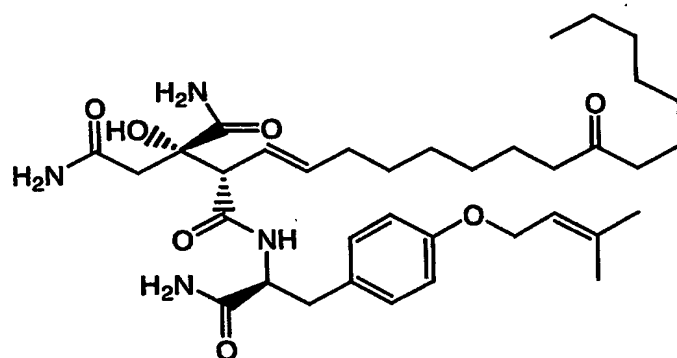
11



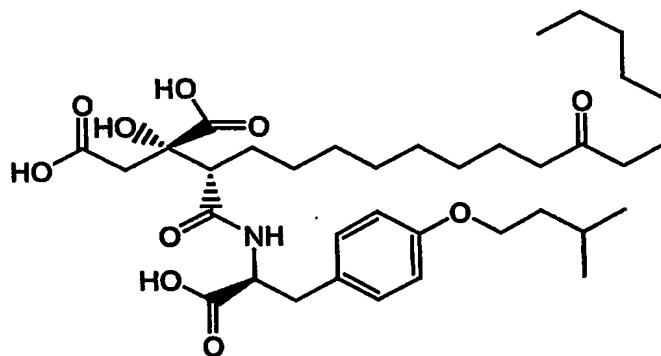
No.9



No.10

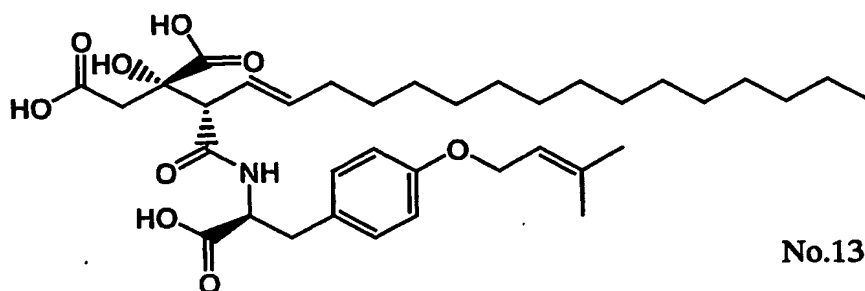


No.11

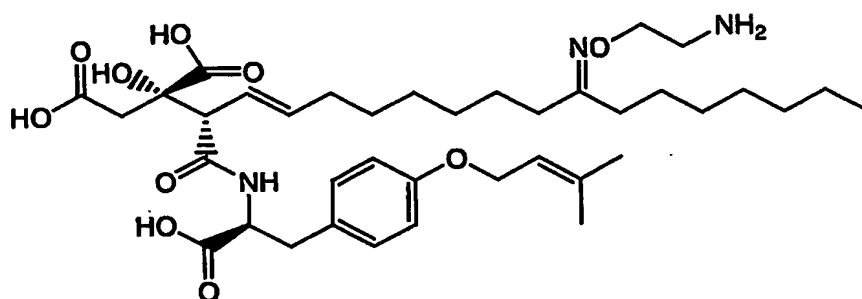


No.12

12

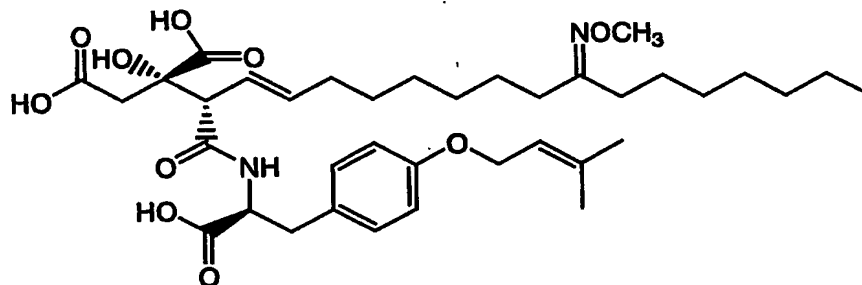


No.13



No.14

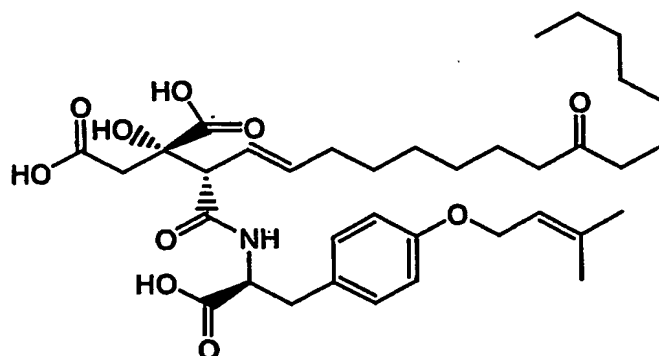
または



No.15

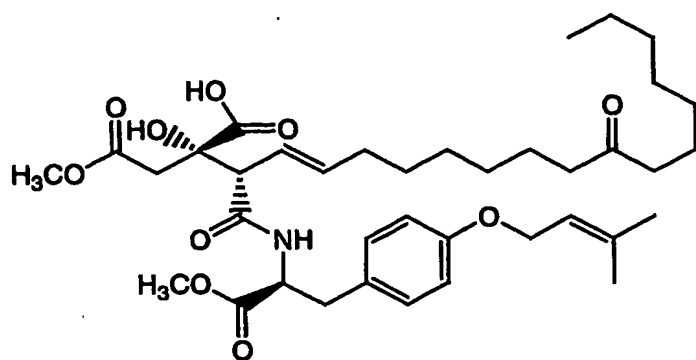
の化合物から選択される式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記 1 または 2 の医薬組成物。

1 1. 下記：

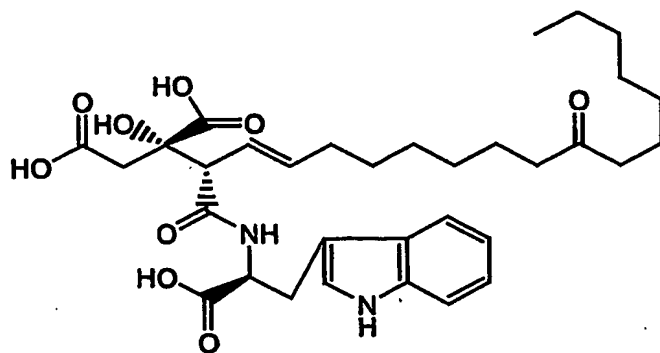


No.1

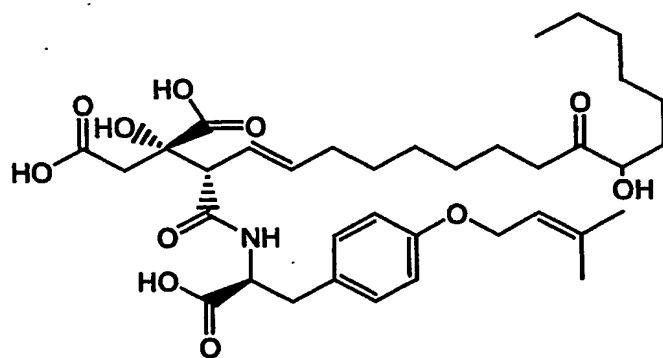
13



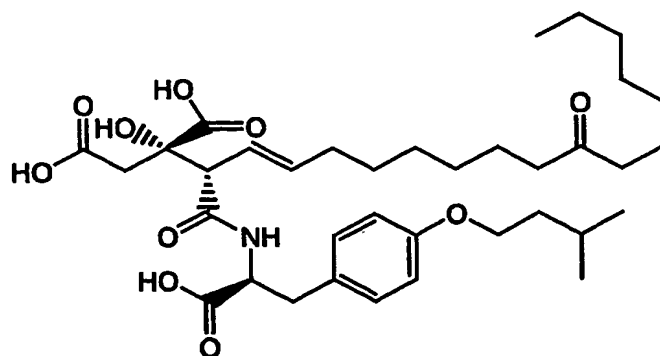
No.3



No.5

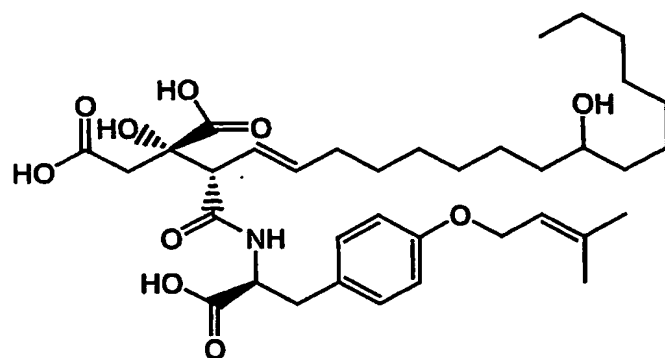


No.6

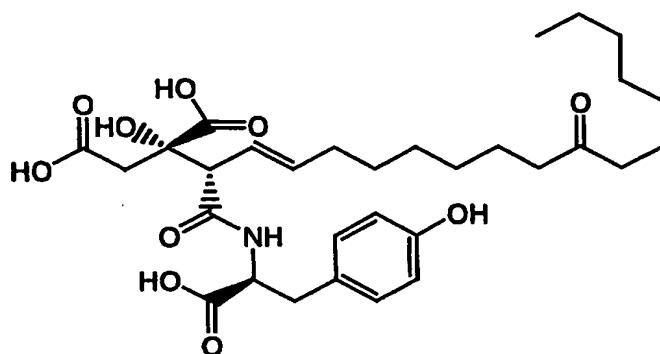


No.7

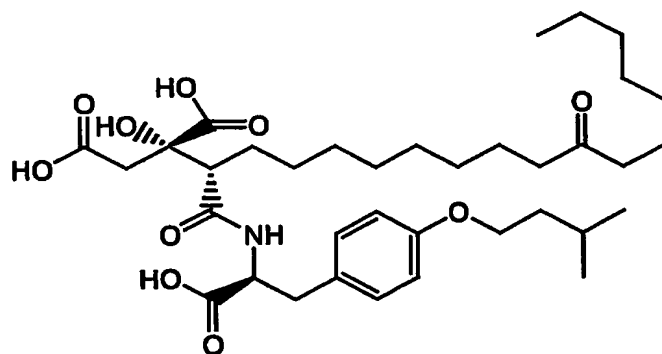
14



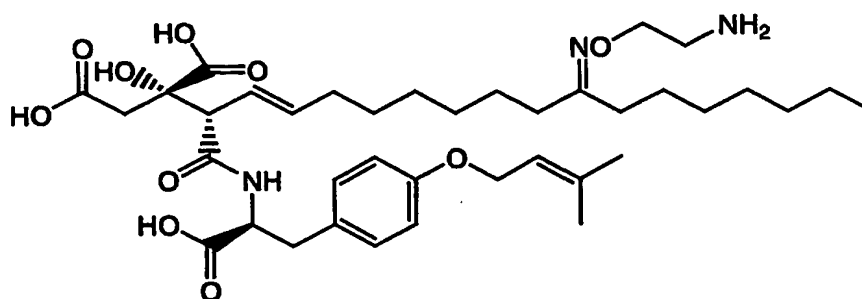
No.8



No.9

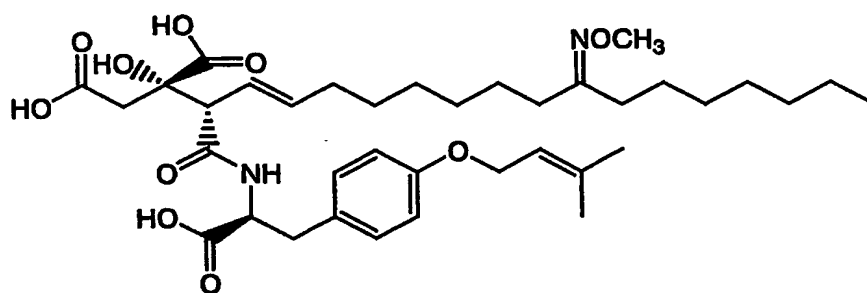


No.12



No.14

または

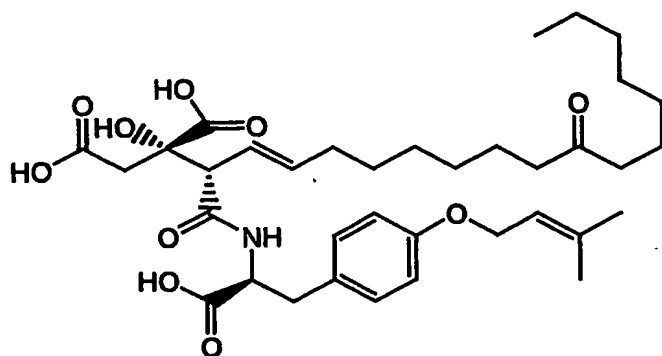


No.15

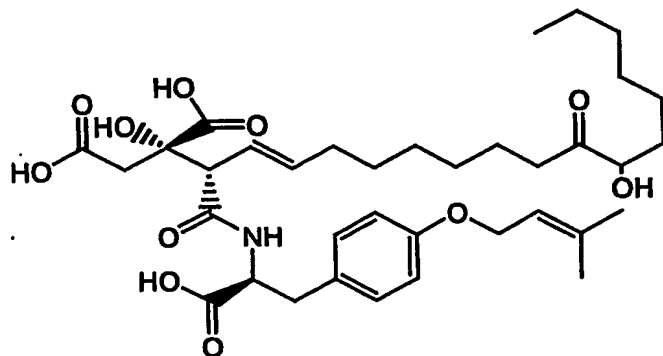
の化合物から選択される式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記 1 または 2 の医薬組成物。

12. 下記：

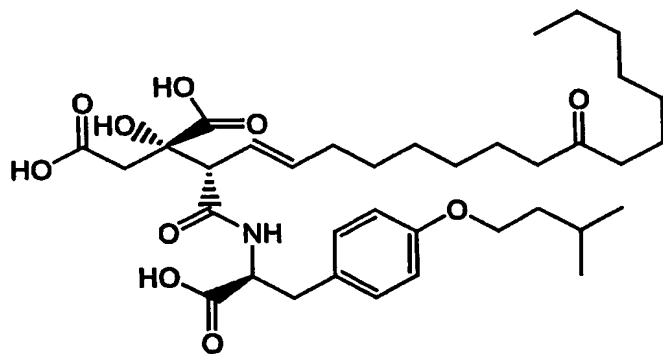
16



No.1

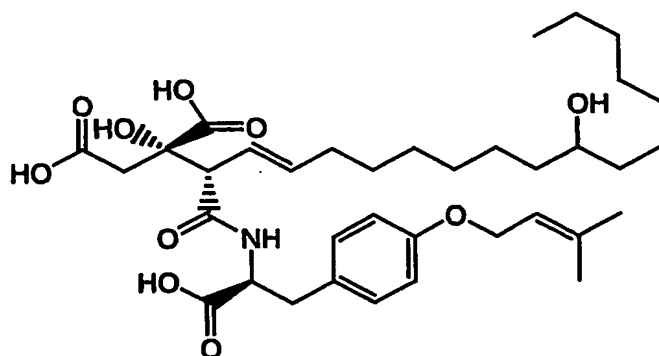


No.6



No.7

または



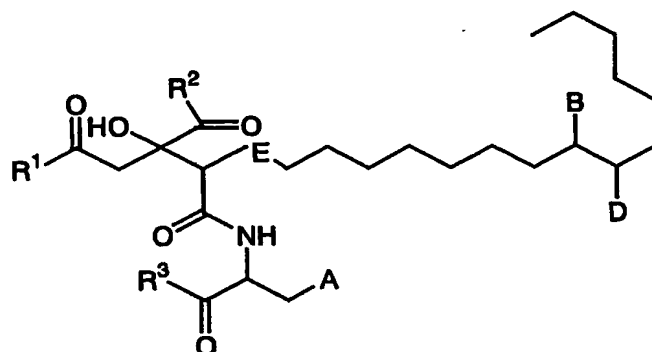
No.8

の化合物から選択される式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、上記 1 または 2 の医薬組成物。

13. ウイルス感染症が、HCV 感染症である、上記 1 ~ 12 のいずれか 1 の医薬組成物。

14. HCV感染症が、C型肝炎である、上記13の医薬組成物。

15. 下記一般式(I)：



(式中、Aは、 $-OX$ で置換されたフェニル基を表し；

5 Xは、水素原子、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

Bは、水素原子、水酸基、オキソ基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-OR^6$ 、又はハロゲン原子を表し；

10 R^4 および R^5 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表すか、もしくは R^4 と R^5 が一緒になって3～8員環を表し；

15 R^6 は、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい）を表し；

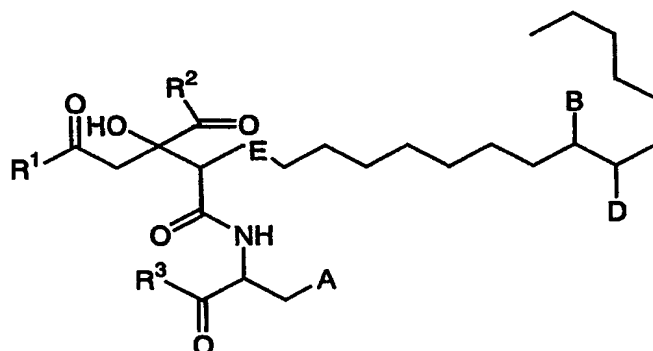
Dは、水素原子、又は水酸基を表し；

結合Eは、一重結合又は二重結合を表し；

20 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、アミノ基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよい）、 $-OZ$ 、炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

Zは、炭素数1～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を示す。ただし、Aが、p位を-OXで置換されたフェニル基であり、Xが、2-イソペンテニルまたは水素原子であり、Bが、オキソ基であり、Dが、水素原子であり、Eが二重結合を示し、 $R^1 \sim R^3$ のいずれもが水酸基である場合、及びAが、p位を-OXで置換されたフェニル基であり、Xが、2-イソペンテニルであり、Bが、オキソ基であり、Dが、水素原子であり、結合Eが二重結合を示し、 $R^1 \sim R^3$ のいずれもがメトキシ基である場合を除く)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

16. 下記一般式(I):



(式中、Aは、-OXで置換されたフェニル基を表し；

Xは、水素原子、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、を表し；

Bは、水素原子、水酸基、オキソ基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-OR^6$ 、又はハロゲン原子を表し；

R^4 および R^5 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表すか、もしくは R^4 と R^5 が一緒になって3～8員環を表し；

R^6 は、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基（炭素数1～

4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい)を表し;

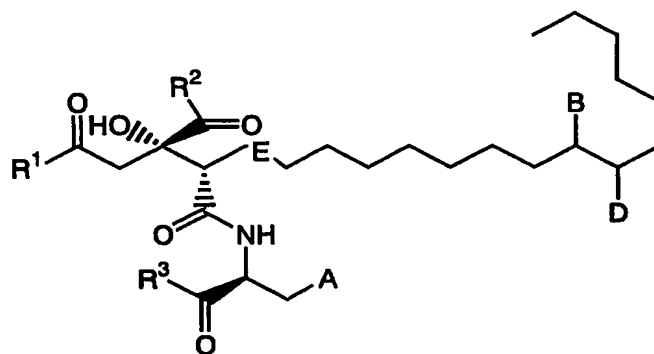
Dは、水素原子、又は水酸基を表し;

結合Eは、一重結合又は二重結合を表し;

- 5 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、アミノ基(炭素数1~4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよい)、 $-OZ$ 、炭素数1~4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数2~4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2~4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し;

- 10 Zは、炭素数1~4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2~4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2~4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を示す。ただし、Aが、p位を $-OX$ で置換されたフェニル基であり、Xが水素原子の場合、及びAが、p位を $-OX$ で置換されたフェニル基であり、Xが2-イソペンテニルであり、Bが、オキソ基であり、Dが、
15 水素原子であり、結合Eが二重結合を示し、 $R^1 \sim R^3$ のいずれれもが水酸基あるいはメトキシ基である場合を除く)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

17. 下記一般式(I'):



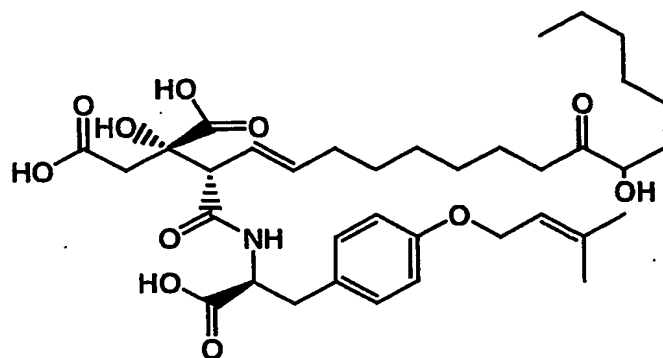
- 20 (式中、X、B、D、結合E、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記15に記載のとおりである)

で表される上記15又は16の式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

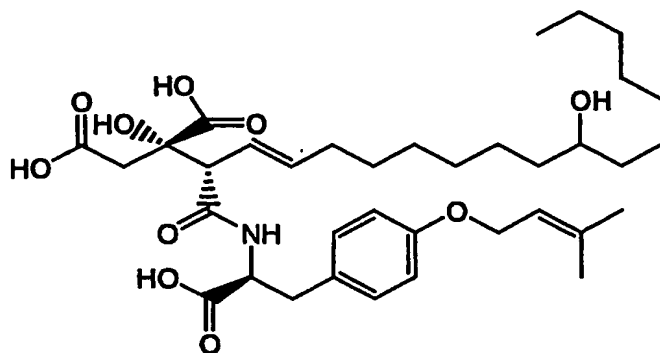
18. Xが、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、であり、Bが、水酸基、オキソ基、または=N-OR⁶である、上記15～17の式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、
5 または製薬上許容されうるそれらの塩。

19. 下記式：

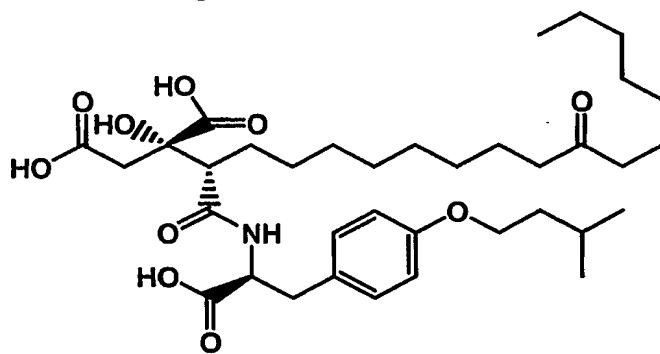
21



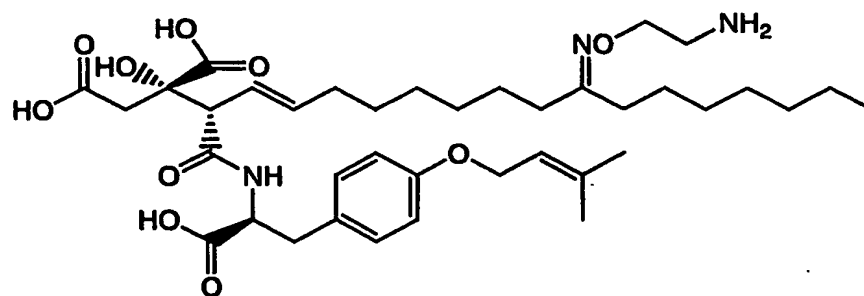
No.6



No.8

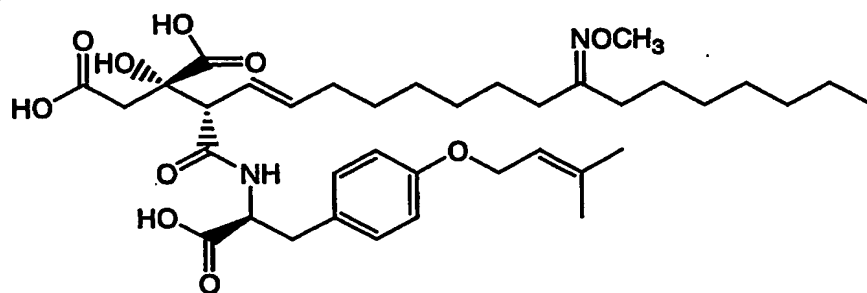


No.12



No.14

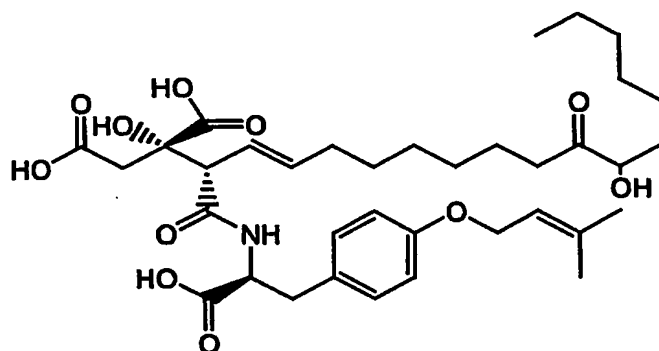
または



No.15

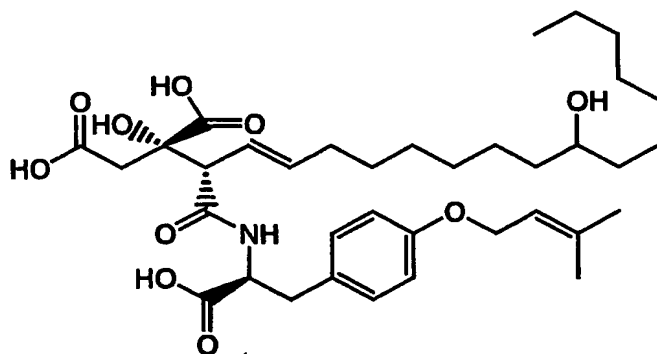
で示される、上記 15～18 のいずれか 1 の式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

20. 下記式：



No.6

または



No.8

5

で示される、上記 15～18 のいずれか 1 の式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

21. 上記 15～20 のいずれか 1 の式 (I) の化合物、あるいはそれらのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、医薬組成物。

10

22. ウイルス感染症を予防または治療するための、上記 21 の医薬組成物。

23. ウイルス感染症が、HCV 感染症である、上記 22 の医薬組成物。

24. HCV感染症が、C型肝炎である、上記23の医薬組成物。

本発明において、「炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、2-エチルブチルなどが含まれる。

本発明において、「炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基」としては、例えば、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、プロペン-2-イル、3-ブテニル（ホモアリル）、2-イソペンテニルなどが含まれる。

本発明において、「炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基」としては、例えば、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどが含まれる。

本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

本発明において、「炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、2-エチルブチルなどが含まれる。

本発明において、「炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基」としては、例えば、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、プロペン-2-イル、3-ブテニル（ホモアリル）、2-イソペンテニルなどが含まれる。

本発明において、「炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニルなどが含まれる。

本発明において、「炭素数1～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基」と

しては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチルなどが含まれる。

本発明において、「炭素数 2～4 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基」としては、例えば、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、プロペン-2-イル、3-ブテニル（ホモアリル）などが含まれる。

本発明において、「炭素数 2～4 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基」としては、例えば、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどが含まれる。

上記化合物 No. 1 は、国際公開公報 WO 98/56755 号に開示されており、オーレオバシディウム（*Aureobasidium*）属の微生物に由来し、カンジダ・アルビカンス、クリプトコッカス・ネオホルマンズ等の病原性真菌に対する抗菌活性、及び、免疫反応を阻害する効果を有することが知られている。上記化合物 No. 9 は、国際公開公報 WO 94/18157 号に開示されており、スクアレノ合成阻害剤、抗真菌剤として有用であることが知られている。

本発明の化合物の製造方法：この化合物 No. 1 は、フザリウム（*Fusarium*）属、オーレオバシディウム（*Aureobasidium*）属等の糸状菌類で、上記化合物を産生する菌株を培養し、その後、上記菌株の培養物から単離することにより製造することができる。

さらに、上記化合物 No. 1 を出発物質として下記に記載の方法を用いて一般式（I）及び（I'）で表される化合物類を得ることができる。

製法 1：上記化合物 No. 1 を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル等の触媒の存在下、室温または加熱条件下で水素化することによりジヒドロ体（E＝一重結合、化合物 No. 7 等）を得ることができる。

製法 2：上記化合物 No. 1 を、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジエチルアルミニウムナトリウム、リチウムアルミニウムハイドライド等の還元剤の存在下、室温または冷却条件下で還元することによりアルコール体（B＝水

酸基、化合物No. 8等)を得ることができる。

製法3: 上記化合物No. 1を、メタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の存在下、室温または冷却条件下で処理することにより脱アルキル化体(X=水素、化合物No. 9等)を得ることができる。さらに上記化合物No. 9を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金等の触媒の存在下、室温または加熱条件下で水素化することによりジヒドロ体(E=一重結合、かつX=水素、化合物No. 10等)を得ることができる。

製法4: 上記化合物No. 9等を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン等の溶媒中、室温または加熱条件下で、アルキルハライド、アリールハライド、アルキニルハライド等のアルキル化剤で処理することによりテトラアルキル、テトラアルキニル及びテトラアルケニル化体(X=Z=アルキル、アルキニルあるいはアルケニル)を合成することができる。また本化合物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、メタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中、室温または加熱条件下で処理することによりアルキル、アルキニル及びアルケニル化体(X=アルキル、アルキニルあるいはアルケニル; 具体的には化合物No. 16、17、18、19、20等)を合成することができる。

製法5: 上記化合物No. 1と各種アミンをジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン等の溶媒中で、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下でジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、水溶性カルボジイミド塩酸塩(WSC·HCl)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)等の縮合剤で処理することにより、室温または加熱条件下で、対応するトリアミド体(R¹=R²=R³=アミノ基、化合物No. 11等)を得ることができる。

製法6: 上記化合物No. 1を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッ

ケル、酸化白金等の触媒の存在下、室温または加熱条件下で水素化することによりテトラヒドロ体 ($E = \text{一重結合}$ 、かつ $X = \text{分岐アルキル}$ 、化合物 No. 12 等) を得ることができる。

5 製法 7 : 上記化合物 No. 1 を、テトラヒドロフラン、DMF 及びジクロロメタンなどの溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等の縮合剤により各種のアルコール ($R-OH$) と反応させることによって、室温または加熱条件下で、対応するトリエステル ($R^1=R^2=R^3=R$) を得ることができる。あるいは、上記化合物 No. 1 を、メタノール及びジクロロメタンなどの混合溶媒中、アミドジヒドロ体トリメチルシリルジアゾメタン ($TMSCHN_2$) 等で処理し、
10 トリメチルエステル体 ($R^1=R^2=R^3=CH_3$) を得ることができる。

製法 8 : 製法 7 で得たトリメチルエステル体をメタノール、エタノール及びブタノール等の溶媒中で 4-トルエンスルフォニルヒドラジド等のヒドラジン誘導体で処理することにより、室温または加熱条件下で、対応するヒドラジド体を得、
15 本ヒドラジド体をカテコールボラン等の還元剤で処理した後、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在化、エタノール、メタノール及び水等の溶媒中、室温または加熱条件下で、脱ケト体 ($B = \text{水素}$ 、化合物 No. 13 等) を得ることができる。

製法 9 : 上記化合物 No. 1 とヒドロキシルアミンまたは各種 O -置換ヒドロキシルアミンをピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の存在下で、室温または加熱条件下で処理することにより対応するオキシムエーテル及びオキシム体 ($B = N-OR^6$ 及び $N-OH$ 、化合物 No. 14, 15 等) を得ることができる。

20 製法 10 : 上記化合物 No. 1 を、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、ジエチルアミノサルファートリフルオライド (DAST) 等で処理し、ハロゲン化体 ($B = \text{フッ素}$) を得ることができる。

25 製法 11 : 上記化合物 No. 1 と各種アミンをエタノール、メタノール及び、テトラヒドロフラン等の溶媒中で、中性あるいは弱酸性条件下で、室温または加熱条件下で、水素化シアノホウ素ナトリウムあるいは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等還元剤で処理することにより、還元的アミノ化を行い対応

するアミン体 ($B = -N(R^4)(R^5)$) を得ることができる。

本発明の化合物の製造方法

この化合物、例えば、No. 1 の製造に用いることができる菌株は、フザリウム (*Fusarium*) 属、オーレオバシディウム (*Aureobasidium*) 属等の糸状菌類に
5 属し、上記化合物を産生することができるものであれば特に限定されず、例えば、
フザリウム・エスピー (*Fusarium* sp.) F 1 4 7 6 株 (以下「F 1 4 7 6 株」と
いう)、オーレオバシディウム・エスピー (*Aureobasidium* sp.) T K R
2 4 4 9 株 (国際公開公報 WO 9 8 / 5 6 7 5 5 号) 等を挙げることができる。

F 1 4 7 6 株は、上記化合物 No. 1 を有利に産生する特性を有するものである。
10 る。また、上記 F 1 4 7 6 株の生理学的性質は、下記に示すとおりである：
生育温度範囲は、10～30℃であり、好ましくは、20～30℃である。
生育可能 pH 範囲は、3～11であり、好ましくは、5～7である。

F 1 4 7 6 株は、*Fusarium* sp. F 1476 と表示し、独立行政法人産業技術総合
15 研究所 特許生物寄託センターに、2003年2月4日付で、受託番号 F E R M
B P - 8 9 2 0 として寄託されている。

本発明においては、上記 F 1 4 7 6 株の他に、F 1 4 7 6 株の自然又は人工的
な突然変異体、あるいはフザリウム属、オーレオバシディウム属等の糸状菌類に
属するその他の菌種等であって、F 1 4 7 6 株の産生能を有する微生物を使用す
ることができる。

20 本発明においては、上記 No. 1 の化合物は、上記 F 1 4 7 6 株を、栄養源含
有培地に接種し、これを培養することによって培養物を得ることができる。上記
栄養源のうち、炭素源としては、例えば、グルコース、フルクトース、サッカ
ロース、澱粉、デキストリン、グリセリン、糖蜜、水飴、油脂類、有機酸等を挙
げることができる。

25 上記栄養源のうち、窒素源としては、例えば、大豆粉、綿実粉、コーンスチー
プリカー、カゼイン、ペプトン、酵母エキス、肉エキス、胚芽、尿素、アミノ酸、
アンモニウム塩等の有機窒素化合物、無機窒素化合物等を挙げることができる。

上記栄養源のうち、塩類としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カル
シウム塩、マグネシウム塩、リン酸塩等の無機塩類等を挙げることができる。こ

れらは、単独で使用されてもよく、適宜組み合わせで使用されてもよい。

上記栄養源は、単独か又は適宜組み合わせで使用することができる。

上記栄養源含有培地には、必要に応じ、鉄塩、銅塩、亜鉛塩、コバルト塩等の重金属塩；ビオチン、ビタミンB1等のビタミン類；その他、菌の生育を助け、
5 上記化合物No. 1の産生を促進する有機物、無機物等を適宜添加することができる。

上記栄養源含有培地には、上記栄養源の他に、更に必要に応じて、シリコーンオイル、ポリアルキレングリコールエーテル等の消泡剤、界面活性剤等を添加することができる。

10 上記化合物No. 1を産生する菌株を、上記栄養源含有培地で培養するに際しては、生理活性物質の産生を微生物の培養によって行う際に一般的に使用される、固体培養法、液体培養法等の培養方法を採用することができる。

15 上述の培養方法によって、上記化合物No. 1は、培養物中に蓄積される。本発明においては、培養物中に蓄積された上記化合物No. 1を、公知の方法により、培養物中から分離した後、必要に応じて更に精製することができる。

上記分離は、培養物全体を、酢酸エチル、酢酸ブチル、クロロホルム、ブタノール、メチルイソブチルケトン等の非親水性有機溶媒で抽出することにより行うことができる。また、培養物を濾過又は遠心分離によって培養液と菌体とに分離した後、培養液、菌体のそれぞれから分離することもできる。

20 上記分離した培養液から上記化合物No. 1を分離するには、上記非親水性有機溶媒で抽出する方法を採用することもでき、また、培養液を吸着性の担体に接触させ、培養液中の上記化合物No. 1を担体に吸着させた後、溶媒で溶出する方法を採用することもできる。

25 上記担体としては、例えば、活性炭、粉末セルロース、吸着性樹脂等を挙げることができる。上記溶媒としては、担体の種類、性質等によって適宜1種又は2種以上を組み合わせ使用することができ、例えば、含水アセトン、含水アルコール類等の水溶性有機溶媒の含水溶液等を適宜組み合わせたもの等を挙げることができる。

上記分離した菌体から上記化合物No. 1を分離するには、アセトン等の親水

性有機溶媒で抽出する方法を採用することができる。

本発明においては、このようにして培養物中から分離された上記化合物N
o. 1の粗抽出物を、必要に応じて、更に精製する工程に付することができる。

5 上記精製は、脂溶性生理活性物質の分離、精製に通常使用される方法によって
行うことができ、このような方法としては、例えば、シリカゲル、活性アルミナ、
活性炭、吸着性樹脂等の担体を用いるカラムクロマトグラフィー法、高速液体ク
ロマトグラフィー法等を挙げることができる。シリカゲルを担体として用いるカ
ラムクロマトグラフィー法を採用する場合は、溶出溶媒としては、例えば、クロ
ロホルム、酢酸エチル、メタノール、アセトン、水等を挙げることができ、これ
10 らは2種以上を併用することができる。

上記高速液体クロマトグラフィー法を採用する場合は、担体としては、例えば、
オクタデシル基、オクチル基、フェニル基等が結合した化学結合型シリカゲル；
ポリスチレン系ポーラスポリマーゲル等を挙げることができ、移動相としては、
例えば、含水メタノール、含水アセトニトリル等の水溶性有機溶媒の含水溶液等
15 を使用することができる。

本発明の上記化合物N o. 1は、そのまま、又は、その薬理学的に許容される
塩として医薬に使用することができる。上記塩としては薬理学的に許容されるも
のであれば特に限定されず、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸等
の鉱酸の塩；酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク
20 酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスル
ホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩；ナトリ
ウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属等の塩等を
挙げることができる。

上記医薬製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜
25 選択されるが、例えば、0.1～99.5重量%、好ましくは0.5～90重
量%である。

本発明の化合物を、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯
味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野におい
て通常使用し得る既知の補助剤を用いて製剤化することができる。錠剤の形態に

成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、澱粉等の保湿剤；澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等が例示できる。

さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばグルコース、乳糖、カカオバター、澱粉、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン寒天等の崩壊剤等が例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を挙げるることができる。注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野で慣用されているものをすべて使用でき、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げるることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコース、あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめ

てもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有することもできる。

5 上記医薬組成物は、投与単位形態で投与することが好ましく、経口投与、組織内投与（皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与等）、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。上記医薬組成物は、これらの投与方法に適した剤型で投与されることは当然である。

10 本発明の化合物等又はその製薬上許容され得る塩を医薬として投与する場合、抗ウイルス剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、ヒトについては、成人に対して本発明の有効成分量として、一日当たり、1～2000mgの範囲である。上記範囲未満の用量で足りる場合もあるが、逆に上記範囲を超える用量を必要とする場合もある。多量に投与するときは、一日数回に分割して投与することが望ましい。

15 上記経口投与は、固形、粉末又は液状の用量単位で行うことができ、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、ドロップ剤、舌下剤、その他の剤型等により行うことができる。

20 上記組織内投与は、例えば、溶液や懸濁剤等の皮下、筋肉内又は静脈内注射用の液状用量単位形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、本発明の化合物又はその製薬上許容される塩の一定量を、例えば、水性や油性の媒体等の注射目的に適合する非毒性の液状担体に懸濁又は溶解し、ついで上記懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。

25 上記局所投与（経皮投与等）は、例えば、液、クリーム、粉末、ペースト、ゲル、軟膏剤等の外用製剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、本発明の化合物又はその製薬上許容される塩の一定量を、外用製剤の目的に適合する香料、着色料、充填剤、界面活性剤、保湿剤、皮膚軟化剤、ゲル化剤、担体、保存剤、安定剤等のうちの一種以上と組み合わせることにより製造される。

上記経直腸的投与は、本発明の化合物又はその製薬上許容される塩の一定量を、

例えば、パルミチン酸ミリスチルエステル等の高級エステル類、ポリエチレングリコール、カカオ脂、これらの混合物等からなる低融点固体に混入した座剤等を用いて行うことができる。

上記投与は、例えば、溶液や懸濁剤等の皮下、筋肉内又は静脈内注射用の液状
5 用量単位形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、本発明の化合物又はその製薬上許容される塩の一定量を、例えば、水性や油性の媒体等の注射の目的に適合する非毒性の液状担体に懸濁又は溶解し、ついで上記懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。

実施例

10 以下に実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

本発明に使用される F 1476 株は、2000 年 1 月 24 日に鎌倉市鎌倉山
南斜面にて採集された落葉より 2000 年 2 月 29 日に洗浄濾過法により分離し
15 た糸状菌である。

培養諸性状

バレイショ・ブドウ糖寒天培地 (PDA) 上での生育は遅く、25℃、近紫外
光照射下 10 日で直径 12mm に達し、生育率は 1.5 - 1.6 mm/日であり、
密集した菌糸叢を形成し、表面は皺状で盛り上がり、中央部分に湿った分生子座
20 が集まり、周辺部はときに顕著に綿毛状の菌糸塊をつくり、色調は明るい橙色
(杏色、Light orange、Light Apricot ないし Apricot、マンセル 5 YR 7 /
6 から 7 / 10、メトウエン 6 A 6 から 6 B 8)、裏面は淡橙色から橙色 (light
orange、bright reddish orange、Tiger Lily、マンセル 5 - 10 YR 7 / 10、
メトウエン 6 B 8 から 8 A 6)。

25 暗所では生育率は少し悪く、0.9 - 1.1 mm/日で、色調はより薄く、ベージュ (pale beige、Ivory、マンセル 10 YR 9 / 2、メトウエン 4 A 3) で裏面は明るい赤味黄色 (light reddish yellow、Naples Yellow)、しかし菌糸の色調が濃くなることもあり、黄土色から灰褐色 (gold、Golden Ocher、light grayish brown、Blond、マンセル 10 YR 5 / 4 - 8、メトウエン 5 E 5 - 8)

となり、その場合の裏面は暗黄褐色（栗皮色、dark yellowish brown、Burnt Umber、マンセル10 YR 3/6）。

5 麦芽エキス寒天培地（MA）上での生育は遅く、近紫外光照射下11日で直径11mmに達し、生育率は1.0mm/日であり、密集した菌糸叢を形成し、盛り上がり、羊毛状ないしフェルト状、色調は明るい橙色（light orange、Light Apricot、マンセル5 YR 8/6、メトウエン6 A 6）、裏面は輝橙色（bright orange、Nasturtium Orange、マンセル5 YR 7/12、メトウエン6 A 7）。暗所では色調は淡色となる。

10 オートミール寒天培地（OA）上での生育は早く、近紫外光照射下10日で直径21mmに達し、生育率は3.7mm/日であり、平坦だが中央部分に多数の分生子座が密集し、粒状を呈する。色調は明るい黄橙色（light yellowish orange、Maize、マンセル5 YR 7/8、メトウエン6 B 6）、裏面も同色。暗所での色調は淡色となる。

15 合成栄養寒天培地（SNA）上での生育は遅く、近紫外光照射下7日で直径13mmに達し、生育率は1.6mm/日であり、平坦でうすいコロニーを形成し、フェルト状ないし羊毛状、中央部分は湿った分生子座が点在、色調はベージュ（pale beige、Ivory、マンセル10 YR 9/2、メトウエン4 A 3）、裏面も同色。暗所でも同様の生育を示す。

20 三浦培地（LCA）上での生育は早く、近紫外光照射下10日で直径25mmに達し、生育率は3.4mm/日であり、平坦でうすいコロニーを形成し、粒状ないし綿毛状、中央部分は湿った分生子座が点在、色調はベージュ（pale beige、Ivory、マンセル10 YR 9/2、メトウエン4 A 3）、裏面も同色。暗所でも同様の生育を示す。

生育温度範囲は、10～30℃であり、至適生育温度は20～30℃である。

25 生育pH範囲は、pH3～11であり、至適pHは、pH5～7である。

形態的性状

SNA上では、分生子柄は主に気中菌糸から垂直に立ち上がり、分岐し、その分枝あるいは分生子柄に直接フィアライドを輪生し、複雑な分生子構造を形成する。ときに気中菌糸に直接フィアライドを単生することもある。寒天表面上を這

う菌糸から分生子構造が形成し、空中に立ち上がらないこともある。分生子柄は、 $10-30\text{ }\mu\text{m}$ の長さとなる。フィアライドは、円筒形で、先端には通常顕著なカップ構造を有し、 $4.0-20.0\times 2.5-3.0\text{ }\mu\text{m}$ の大きさである。フィアロ型分生子は、フィアライド先端に粘液質で塊状に集合して形成され、典型的には三日月型で基部に明瞭な足細胞を有し先端細胞は細く伸びるかときに鈍頭で通常は湾曲し、ときに長楕円形ないし円筒形、 $1-3(4)$ 隔壁、 $6.8-30.0\times 1.9-4.9\text{ }\mu\text{m}$ 、 $L/W\ 3.7-8.1$ (平均、 $19.3\times 3.8\text{ }\mu\text{m}$ 、 $L/W\ 5.2$) である。厚膜胞子は認められない。

同定

- 10 明色の菌糸から形成される複雑な房状の分生子構造は、ときに分生子座となり、分生子は円筒形のフィアライド先端から内生的に生ずるフィアロ型で、明色、特徴的な舟形ないし三日月形の2~5細胞となる。以上の形態的特徴から、本菌 F 1476 株は不完全菌 *Fusarium* 属に属することがわかる。そこで本菌を *Fusarium* sp. F 1476 株と同定した。

15 参考文献

- Gerlach, W. and Nirenberg, H. 1982 The genus *Fusarium* - a pictorial atlas. Mitt. Biol. Bundesanst. Land- u. Forstwirtschaft. Berlin-Dahlem 209:1-406.
- Booth, C. 1971. The genus *Fusarium*. CMI, Kew, Surrey, 237pp.
- 20 Carmichael, J.W., Kendrick, B., Connors, I.L. and Sigler, L. 1980. Genera of Hyphomycetes. University of Alberta Press, Edmonton.
- Gams, W. 1971. Cephalosporium-artige Schimmelpilze (Hyphomycetes) Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. 262pp.

実施例 2

- 25 F 1476 株の斜面培養から一白金耳を、100mL の液体培地 (グルコース 2%、グリセロール 1.5%、ポテトスターチ 1%、ポリペプトン 0.25%、イーストエキストラクト 0.35%、炭酸カルシウム 0.5%、塩化ナトリウム 0.3%、硫酸亜鉛 7 水和物 0.005%、硫酸銅 5 水和物 0.0005%、硫酸マンガン 4 水和物 0.0005%、トーストソーヤ 1%) を入れた 500mL

容の臍つき三角フラスコ 25 本に接種し、25℃、3日間振とう培養し(振とう速度 220 rpm)、種培養液を得た。この種培養液 16 mL を固体培地(押し麦 40 g、SF1 溶液(イーストエキストラクト 0.1%、酒石酸ナトリウム 0.05%、燐酸2水素カリウム 0.05%) 24 mL)を入れた 50.0 mL 容の

5 臍つき三角フラスコ 125 本に接種し 25℃、11日間静置培養を行った。このように培養した培養物に n-ブタノール 12.5 L を加え、1晩浸潤、放置後ろ過し、n-ブタノール抽出液を得た。このようにして得られた抽出液を濃縮後、水 1 L に懸濁し、塩酸にて pH を 2 に調整した後に、酢酸エチル 1.1 L で抽出した。水層は再度 1.1 L の酢酸エチルで抽出し、一回目の抽出物と合わせた。この

10 酢酸エチル抽出液(2.2 L)に水 0.9 L を加え、水酸化ナトリウム水溶液で pH を 10 に調整後分配を行った。得られた水層に再度酢酸エチル 1 L を加え、塩酸にて pH を 3 に調整後、抽出した。得られた水層は再度酢酸エチル 1 L で抽出を行った。このようにして得られた酢酸エチル抽出液(2 L)を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固し、粗抽出物 567 mg を得た。これをメタノールに溶解し下記に示す条件 1 で分取高速液体クロマトグラフィーを繰り返すことによって

15 化合物 1 を含む分画(フラクション 1)と化合物 2 と化合物 3 を含む分画(フラクション 2)、化合物 4 と化合物 5 と化合物 6 を含む分画(フラクション 3)を得た。フラクション 1 を減圧濃縮することにより化合物 1 を 380 mg の白色粉末として得た。

20 高速液体クロマトグラフィーの条件 1

装置: CCPP-D、MCPD-3600 システム (東ソー)

カラム: CAPCELL PAK C18 (UG80、20 mm × 250 mm)(資生堂製)

移動相: 0.01%トリフルオロ酢酸を含有する水と 0.01%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリルによる溶媒勾配溶出(15%アセトニトリル～

25 98%アセトニトリル、ステップワイズ)

化合物 1 の物理化学的性状

分子量 659

FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス m-NBA) 660 (M+H)

+)

FAB-MS (ネガティブモード、マトリックスm-NBA) 658 (M-H

-)

¹H-NMR (メタノール d-4 中) の化学シフト値 δ

5 0.89(3H, t, J=7Hz)、1.20-1.40(14H, m)、1.53(4H, m)、1.73(3H, s)、1.77(3H, s)、
1.96(2H, m)、2.42(4H, m)、2.57(1H, d, J=16.5Hz)、2.89(1H, d, J=16.5Hz)、2.91(1H, dd,
J=14, 9Hz)、3.15(1H, dd, J=14, 4.5Hz)、3.20(1H, d, J=8Hz)、4.47(2H, d, J=6Hz)、
4.63(1H, dd, J=9, 4.5Hz)、5.43(1H, m)、5.52(2H, m)、6.78(2H, d, J=9Hz)、7.10(2H, d,
J=9Hz)

10 実施例 3

15 実施例 2 で得られた分画(フラクション 2、345 mg)を更に下記に示す条件
2 で分取高速液体クロマトグラフィーを行うことによって化合物 2 含む分画 (フ
ラクション 2-1、41.4 mg) と化合物 3 を含む分画 (フラクション 2-2、
4.9 mg) に分離した。フラクション 2-1 は更に下記に示す条件 3 で分取高速
液体クロマトグラフィーを行い化合物 2 を含む分画を得た。得られた分画を減圧
濃縮することにより化合物 2 を 29.5 mg の白色粉末として単離した。同様に、
フラクション 2-2 を条件 4 で分取高速液体クロマトグラフィーを行うことで、
化合物 3 を 3 mg の白色粉末として得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件 2

20 装置: CCPP-D、MCPD-3600 システム (東ソー)

カラム: CAPCELL PAK C18 (UG80、20mm×250mm)
(資生堂製)移動相: 0.01%トリフルオロ酢酸を含有する水と0.01%トリフルオロ
酢酸を含有するアセトニトリルによる溶媒勾配溶出 (65%アセトニトリル～
25 98%アセトニトリル、ステップワイズ)

高速液体クロマトグラフィーの条件 3

装置: CCPP-D、MCPD-3600 システム (東ソー)

カラム: CAPCELL PAK SUPERIOREX ODS (20mm×
250mm) (資生堂製)

移動相：0.01%トリフルオロ酢酸を含有する水と0.01%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリルによる溶媒勾配溶出（65%アセトニトリル～98%アセトニトリル、ステップワイズ）

高速液体クロマトグラフィーの条件4

5 装置：CCPP-D、MCPD-3600システム（東ソー）

カラム：CAPCELL PAK C8（SG120、20mm×250mm）
（資生堂製）

10 移動相：0.01%トリフルオロ酢酸を含有する水と0.01%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリルによる溶媒勾配溶出（65%アセトニトリル～98%アセトニトリル、ステップワイズ）

化合物2の物理化学的性状

分子量 673

ESI（LC/MSポジティブモード）674（M+H⁺）

¹H-NMR（メタノールd-4中）の化学シフト値δ

15 0.89(3H、t、J=7Hz)、1.20-1.40(14H、m)、1.53(4H、m)、1.73(3H、s)、1.77(3H、s)、
1.96(2H、m)、2.42(4H、m)、2.59(1H、d、J=16.5Hz)、2.89(1H、d、J=16.5Hz)、2.91(1H、dd、
J=14、9Hz)、3.15(1H、dd、J=14、4.5Hz)、3.20(1H、d、J=8Hz)、3.63(3H、s)、4.47(2H、d、
J=6Hz)、4.63(1H、dd、J=9、4.5Hz)、5.43(1H、m)、5.54(2H、m)、6.78(2H、d、J=9Hz)、
7.10(2H、d、J=9Hz)

20 化合物3の物理化学的性状

分子量 687

ESI（LC/MSポジティブモード）688（M+H⁺）

¹H-NMR（メタノールd-4中）の化学シフト値δ

25 0.89(3H、t、J=7Hz)、1.20-1.40(14H、m)、1.53(4H、m)、1.73(3H、s)、1.77(3H、s)、
1.96(2H、m)、2.42(4H、m)、2.56(1H、d、J=16.5Hz)、2.89(1H、d、J=16.5Hz)、2.91(1H、dd、
J=14Hz、9Hz)、3.11(1H、dd、J=14、4.5Hz)、3.20(1H、d、J=8Hz)、3.63(3H、s)、3.71(3H、
s)、4.47(2H、d、J=6Hz)、4.64(1H、dd、J=9、4.5Hz)、5.43(1H、m)、5.54(2H、m)、6.79(2H、
d、J=9Hz)、7.08(2H、d、J=9Hz)

実施例4

実施例 2 で得られた分画(フラクション 3、453 mg)を更に上記に示す条件 2 で分取高速液体クロマトグラフィーを行うことによって化合物 4 を含む分画 (フラクション 3-1) と化合物 5 を含む分画 (フラクション 3-2、16.4 mg) と化合物 6 を含む分画 (フラクション 3-3、26.5 mg) に分離した。フラクション 3-1 を減圧濃縮することにより化合物 4 を 2 mg の白色粉末として得た。フラクション 3-2 は更に下記に示す条件 5 で分取高速液体クロマトグラフィーを行い化合物 5 を含む分画を得た。得られた分画を減圧濃縮することにより化合物 5 を 4 mg の白色粉末として単離した。同様に、フラクション 3-3 を条件 5 で分取高速液体クロマトグラフィーを行うことで、化合物 6 を 6 mg の白色粉末として得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件 5

装置：CCPP-D、MCPD-3600 システム (東ソー)

カラム：CAPCELL PAK C18 (UG80、20 mm×250 mm)
(資生堂製)

移動相：0.01%トリフルオロ酢酸を含有する水と0.01%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリルによる溶媒勾配溶出 (50%アセトニトリル～98%アセトニトリル、ステップワイズ)

化合物 4 の物理化学的性状

分子量 607

ESI (LC/MS ポジティブモード) 608 ($M+H^+$)

1H -NMR (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ

0.89(3H, t, $J=7$ Hz)、1.20-1.40(14H, m)、1.58(4H, m)、2.00(2H, m)、2.52(2H, m)、2.56(1H, d, $J=16$ Hz)、2.88(1H, dd, $J=14, 8$ Hz)、2.90(1H, d, $J=16$ Hz)、3.10(1H, dd, $J=14, 4$ Hz)、3.20(1H, d, $J=8$ Hz)、4.05(1H, dd, $J=8, 4.5$ Hz) 4.60(1H, dd, $J=8, 4.5$ Hz)、5.53(2H, m)、6.67(2H, d, $J=8$ Hz)、7.02(2H, d, $J=8$ Hz)

化合物 5 の物理化学的性状

分子量 614

ESI (LC/MS ポジティブモード) 615 ($M+H^+$)

1H -NMR (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ

0.89(3H、t、J=7Hz)、1.20-1.40(14H、m)、1.53(4H、m)、1.93(2H、m)、2.27(4H、m)、
2.58(1H、d、J=16Hz)、2.86(1H、d、J=16Hz)、3.22(2H、m)、3.65(1H、d、J=9Hz)、4.73(1H、
dd、J=8、5Hz)、5.50(2H、m)、6.96(1H、t、J=7Hz)、7.06(1H、t、J=7Hz)、7.10(1H、s)、
7.29(1H、d、J=7Hz)7.55(1H、d、J=7Hz)

5 化合物6の物理化学的性状

分子量 675

ESI (LC/MS ポジティブモード) 676 (M+H⁺)

¹H-NMR (メタノール d-4 中) の化学シフト値 δ

10 0.89(3H、t、J=7Hz)、1.20-1.40(14H、m)、1.53(4H、m)、1.72(3H、s)、1.77(3H、s)、
1.92(2H、m)、2.42(2H、m)、2.57(1H、d、J=16Hz)、2.89(1H、d、J=16Hz)、2.91(1H、dd、
J=14、9Hz)、3.15(1H、dd、J=14、4.5Hz)、3.20(1H、d、J=7Hz)、4.05(1H、dd、J=8、4Hz)、
4.47(2H、d、J=6Hz)、4.62(1H、dd、J=9、4.5Hz)、5.43(1H、m)、5.52(2H、m)、6.78(2H、d、
J=9Hz)、7.10(2H、d、J=9Hz)

実施例5

15 化合物7の合成

化合物1 (5mg, 0.0075mmol) のメタノール溶液 (2mL) に10% Pd-
C (1mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて24時間攪拌した。パラジウム触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残留物を下記に示す条件で分取
20 高速液体クロマトグラフィーを行い精製し、化合物7 (1.7mg、34%) を無
色油状物質として得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件

装置: CCPS、MCPD-3600システム (東ソー)

カラム: CAPCELL PAK C18 (UG、4.6mm×150mm)
(資生堂製)

25 移動相: 0.005%トリフルオロ酢酸を含有する水と0.005%トリフル
オロ酢酸を含有するアセトニトリルによる溶媒勾配溶出 (65%アセトニトリ
ル~98%アセトニトリル、ステップワイズ)

化合物7の物理化学的性状

分子量 661

ESI (LC/MS ポジティブモード) 662 ($M+H^+$)

1H -NMR (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ :

0.89(3H, t, $J=7$ Hz)、0.96(6H, d, $J=6.5$ Hz)、1.20-1.35(14H, m)、1.46-1.58(4H, m)、
1.64(2H, q, $J=6.5$ Hz)、1.83(1H, quintet, $J=6.5$ Hz)、1.93-2.01(2H, m)、2.43(4H, t,
5 $J=7.5$ Hz)、2.58(1H, d, $J=16$ Hz)、2.89(1H, d, $J=16$ Hz)、2.91(1H, dd, $J=14, 9$ Hz)、
3.16(1H, dd, $J=14, 5$ Hz)、3.19(1H, d, $J=8.5$ Hz)、3.95(2H, t, $J=6.5$ Hz)、4.64(1H, dd,
 $J=9, 5$ Hz)、5.50-5.56(2H, m)、6.79(2H, d, $J=8.5$ Hz)、7.11(2H, d, $J=8.5$ Hz)

実施例 6

化合物 8 の合成

10 化合物 1 (22 mg, 0.033 mmol) のメタノール溶液 (1.5 mL) に水素化
ホウ素ナトリウム (13 mg, 0.33 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。
反応液を 1N 塩酸水溶液で中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジクロ
ロメタン (10 mL) 加え、不溶物を濾過した。濾液をメガボンドエルトジオー
ル (500 mg, バリアン社) に付し、ジクロロメタン/メタノール (30 : 1)
15 溶出部より化合物 8 (11 mg, 51%) を白色粉末として得た。

化合物 8 の物理化学的性状

分子量 661

ESI (LC/MS ポジティブモード) 662 ($M+H^+$)

1H -NMR (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ :

20 0.90(3H, t, $J=7$ Hz)、1.20-1.48(22H, m)、1.73(3H, s)、1.77(3H, s)、1.93-2.04(2H, m)、
2.58(1H, d, $J=16$ Hz)、2.89(1H, d, $J=16$ Hz)、2.91(1H, dd, $J=14, 9$ Hz)、3.16(1H, dd, $J=14,$
4.5Hz)、3.20(1H, d, $J=8$ Hz)、3.44-3.53(1H, m)、4.48(2H, d, $J=6.5$ Hz)、4.64(1H, dd,
 $J=9, 4.5$ Hz)、5.41-5.47(1H, m)、5.51-5.56(2H, m)、6.79(2H, d, $J=8.5$ Hz)、7.11(2H, d,
 $J=8.5$ Hz)

実施例 7

化合物 9 の合成

25 化合物 1 (30 mg, 0.045 mmol) を 1, 4-ジオキサン (1 mL) と 6N 塩
酸水溶液 (0.5 mL) の混合溶液に加え、50℃で 5 分間攪拌し、その後室温に
て 4 時間攪拌した。反応液に水 (15 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL) で抽出

した。有機層は飽和食塩水（15 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物9（24 mg、91%）を白色粉末として得た。

化合物9の物理化学的性状

分子量 591

5 ESI（LC/MSポジティブモード）592（M+H⁺）

¹H-NMR（メタノールd-4中）の化学シフト値δ：

0.90(3H、t、J=7Hz)、1.20-1.40(14H、m)、1.46-1.59(4H、m)、1.93-2.03(2H、m)、
2.43(4H、t、J=7Hz)、2.62(1H、d、J=16Hz)、2.89(1H、dd、J=14、9Hz)、2.91(1H、d、
J=16Hz)、3.11(1H、dd、J=14、5Hz)、3.21(1H、d、J=8Hz)、4.61(1H、dd、J=9、5Hz)、5.46-
10 5.57(2H、m)、6.67(2H、d、J=8.5Hz)、7.02(2H、d、J=8.5Hz)

実施例8

化合物10の合成

化合物9（12 mg、0.020 mmol）のメタノール溶液（1 mL）に10% Pd-
15 -C（3 mg）を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。パラジウム
触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を薄層クロマトグラフィー（DIO
LF 254 s、メルク社、展開溶媒：ジクロロメタン/メタノール（10：1）、
Rf値：0.4）にて展開し精製し、化合物10（3 mg、25%）を白色粉末と
して得た。

化合物10の物理化学的性状

20 分子量 593

ESI（LC/MSポジティブモード）594（M+H⁺）

¹H-NMR（メタノールd-4中）の化学シフト値δ：

0.90(3H、t、J=7Hz)、1.03-1.40(20H、m)、1.45-1.60(4H、m)、2.40-2.47(4H、m)、2.54-
2.64(1H、m)、2.65(1H、d、J=17Hz)、2.75-2.88(2H、m)、3.20(1H、dd、J=14.5、4.5 Hz)、
25 4.65(1H、dd、J=10、4.5Hz)、6.69(2H、d、J=8.5Hz)、7.08(2H、d、J=8.5Hz)

実施例9

化合物11の合成

化合物1（20 mg、0.030 mmol）のDMF溶液（1 mL）に塩化アンモニウ
ム（7.3 mg、0.136 mmol）、水溶性カルボジイミド塩酸塩（WSC・HC

1) (28 mg, 0.145 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (22 mg, 0.145 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (174 μ L, 0.145 mmol) を加え室温にて17時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) および飽和食塩水 (20 mL) にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を下記に示す条件で分取高速液体クロマトグラフィーを行い精製し、化合物11 (4.4 mg, 22%) を白色粉末として得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件

装置: CCPS、MCPD-3600システム (東ソー)

カラム: CAPCELL PAK C18 (UG, 4.6 mm \times 150 mm)
(資生堂製)

移動相: 0.005%トリフルオロ酢酸を含有する水と0.005%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリルによる溶媒勾配溶出 (65%アセトニトリル \sim 98%アセトニトリル、ステップワイズ)

化合物11の物理化学的性状

分子量 656

ESI (LC/MS ポジティブモード) 657 ($M+H^+$)

1H -NMR (メタノール- d_4 中) の化学シフト値 δ :

0.90(3H, t, $J=7$ Hz)、1.19-1.39(14H, m)、1.46-1.59(4H, m)、1.73(3H, s)、1.77(3H, s)、1.88-1.98(2H, m)、2.28(1H, d, $J=15$ Hz)、2.43(4H, t, $J=7.5$ Hz)、2.74(1H, d, $J=15$ Hz)、2.79(1H, dd, $J=14, 10$ Hz)、3.15(1H, dd, $J=14, 4.5$ Hz)、3.18(1H, d, $J=8$ Hz)、4.47(2H, d, $J=6.5$ Hz)、4.59(1H, dd, $J=10, 4.5$ Hz)、5.39-5.49(3H, m)、6.79(2H, d, $J=8.5$ Hz)、7.13(2H, d, $J=8.5$ Hz)

実施例10

化合物12の合成

化合物1 (80 mg, 0.12 mmol) のメタノール溶液 (10 mL) に10% Pd-C (10 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて20時間攪拌した。パラジウム触媒をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を薄層クロマトグラ

フィー (D I O L F 2 5 4 s, メルク社, 展開溶媒: ジクロロメタン/メタノール (10 : 1), R f 値: 0.8) にて展開し精製し、化合物 12 (41 mg, 51%) を白色粉末として得た。

化合物 12 の物理化学的性状

5 分子量 663

E S I (L C / M S ポジティブモード) 664 ($M+H^+$)

1H -NMR (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ :

0.90(3H, t, $J=7$ Hz), 0.96(6H, d, $J=6.5$ Hz), 1.07-1.35(20H, m), 1.46-1.56(4H, m),
1.64(2H, q, $J=6.5$ Hz), 1.81(1H, sextet, $J=6.5$ Hz), 2.43(4H, t, $J=7.5$ Hz), 2.50-
10 2.58(1H, m), 2.61(1H, d, $J=16.5$ Hz), 2.84(1H, dd, $J=14.5, 10.5$ Hz), 2.92(1H, d, $J=16.5$ Hz),
3.22(1H, dd, $J=14.5, 4$ Hz), 3.95(2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.71(1H, dd, $J=10.5, 4$ Hz), 6.81(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.16(2H, d, $J=8.5$ Hz)

実施例 11

化合物 13 の合成

15 a) 化合物 1 のトリメチルエステル体の合成

化合物 1 (260 mg, 0.39 mmol) のメタノール (15 mL) - ジクロロメタン (15 mL) 混合溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン 10 v/v% ヘキサン溶液 (4.3 mL) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメガボンドエリートシリカゲル (2 g, パリアン社) にて精製した。ヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) 溶出部より化合物 1 のトリメチルエステル体 (230 mg, 83%) を白色粉末として得た。

化合物 1 のトリメチルエステル体の物理化学的性状

分子量 701

F A B - M S (ポジティブモード、マトリックス m -N B A) 702 ($M+H^+$)

25

1H -NMR (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ :

0.89(3H, t, $J=7$ Hz), 1.20-1.37(14H, m), 1.46-1.59(4H, m), 1.73(3H, s), 1.77(3H, s),
1.93-2.03(2H, m), 2.43(4H, t, $J=7.5$ Hz), 2.60(1H, d, $J=16$ Hz), 2.89(1H, dd, $J=14, 9$ Hz), 2.93(1H, d, $J=16$ Hz), 3.11(1H, dd, $J=14, 5$ Hz), 3.19(1H, d, $J=8.5$ Hz), 3.63(3H,

s)、3.71(3H, s)、3.72(3H, s)、4.48(2H, d, J=6.5Hz)、4.63(1H, dd, J=9.5Hz)、5.40-5.58(3H, m)、6.79(2H, d, J=8.5Hz)、7.07(2H, d, J=8.5Hz)

b) ヒドラジド体の合成

5 上記化合物1のトリメチルエステル体(21mg、0.030mmol)のメタノール溶液(2mL)に4-トルエンスルフォニルヒドラジド(6.7mg、0.036mmol)を加え1.5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を24時間減圧下乾燥した。残渣を無水クロロホルム(2mL)に溶解し、1M カテコールボラン テトラヒドロフラン溶液(75 μ L、0.075mmol)を0℃で加え同温度で3時間攪拌した。反応液にメタノール(20 μ L)を加え室温にて10分間攪拌した。さらに酢酸ナトリウム(8mg、0.060mmol)とジメチルスルフォキシド(32 μ L)を加え、1時間加熱還流した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)にて2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(20mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を薄層クロマトグラフィー(シリカゲルF254、メルク社、展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル(3:1)、R_f値：0.3)にて展開し精製し、ヒドラジド体(11mg、54%)を白色粉末として得た。

ヒドラジド体の物理化学的性状

分子量 687

20 FAB-MS (ポジティブモード、マトリックスm-NBA) 688 (M+H⁺)

¹H-NMR (重クロロホルム中)の化学シフト値 δ :

0.88(3H, t, J=6.5Hz)、1.15-1.37(24H, m)、1.74(3H, s)、1.80(3H, s)、1.94-2.04(2H, m)、2.62(1H, d, J=16Hz)、2.87(1H, d, J=16Hz)、3.00(1H, dd, J=14, 7Hz)、3.10(1H, dd, J=14, 5.5Hz)、3.16(1H, d, J=9Hz)、3.67(3H, s)、3.72(3H, s)、3.76(3H, s)、4.47(2H, d, J=7Hz)、4.76-4.83(1H, m)、5.41-5.69(3H, m)、6.76(1H, d, J=8Hz)、6.80(2H, d, J=9Hz)、7.03(2H, d, J=9Hz)

c) 化合物13の合成

上記ヒドラジド体(10mg、0.015mmol)のエタノール溶液(1mL)に1M 水酸化リチウム水溶液(0.15mL、0.15mmol)を加え、室温にて

16時間攪拌した。反応液を1N塩酸水溶液で中和し、溶媒を減圧濃縮した。残留物を薄層クロマトグラフィー(DIOL F254s、メルク社、展開溶媒：ジクロロメタン/メタノール(10:1)、Rf値:0.5)にて展開し精製し、化合物13(3mg、35%)を白色粉末として得た。なお、本実施例で化合物13は、...のチロシン部分の立体配置がラセミ体となっている化合物として得られた。

化合物13の物理化学的性状

分子量 645

ESI(LC/MSポジティブモード) 646 ($M+H^+$)

1H -NMR (メタノール-d₄中)の化学シフト値 δ :

0.90(3H, t, J=7Hz)、1.18-1.44(24H, m)、1.73(3H, s)、1.77(3H, s)、1.90-2.04(2H, m)、2.57-2.68(1H, m)、2.86-3.22(4H, m)、4.47(2H, d, J=6.5Hz)、4.56-4.67(1H, m)、5.39-5.65(3H, m)、6.78-6.84(2H, m)、7.09-7.16(2H, m)

実施例12

化合物14の合成

化合物1(10mg、0.015mmol)とO-(2-アミノエチル)-ヒドロキシルアミン二塩酸塩(4.5mg、0.030mmol)をピリジン(0.2mL)に溶解し、室温にて16時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を薄層クロマトグラフィー(DIOL F254s、メルク社、展開溶媒：ジクロロメタン/メタノール(5:1)、Rf値:0.5)にて展開し精製し、化合物14(R_o4575919)(7.7mg、71%)を無色油状物質として得た。

化合物14の物理化学的性状

分子量 717

ESI(LC/MSポジティブモード) 718 ($M+H^+$)

1H -NMR (メタノール-d₄中)の化学シフト値 δ :

0.90(3H, t, J=7Hz)、1.21-1.40(14H, m)、1.42-1.56(4H, m)、1.74(3H, s)、1.78(3H, s)、1.88-2.04(2H, m)、2.18(2H, t, J=7.5Hz)、2.30-2.37(2H, m)、2.63(1H, d, J=15Hz)、2.84-2.97(2H, m)、3.12-3.25(4H, m)、4.18(2H, t, J=5Hz)、4.48(2H, d, J=6.5Hz)、4.63(1H, dd, J=9, 4Hz)、5.40-5.62(3H, m)、6.80(2H, d, J=8.5Hz)、7.11(2H, d、

J=8.5Hz)

実施例 13

化合物 15 の合成

化合物 1 (10 mg、0.015 mmol) と O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.5 mg、0.030 mmol) をピリジン (0.2 mL) に溶解し、室温にて 15 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をメガボンドエルトジオール (500 mg、バリアン社) にて精製した。ジクロロメタン/メタノール (25 : 1) 溶出部より化合物 15 (9.6 mg、92%) を無色油状物質として得た。

化合物 15 の物理化学的性状

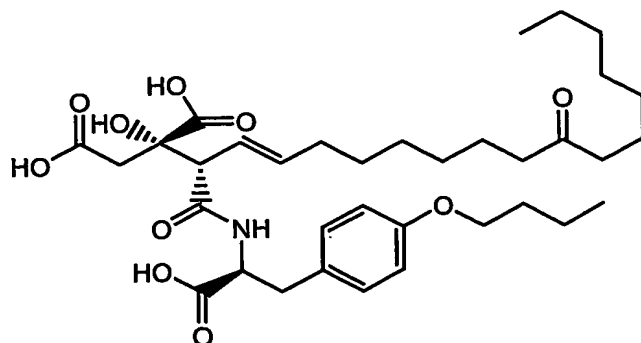
分子量 688

ESI (LC/MS ポジティブモード) 689 ($M+H^+$)

1H -NMR (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ :

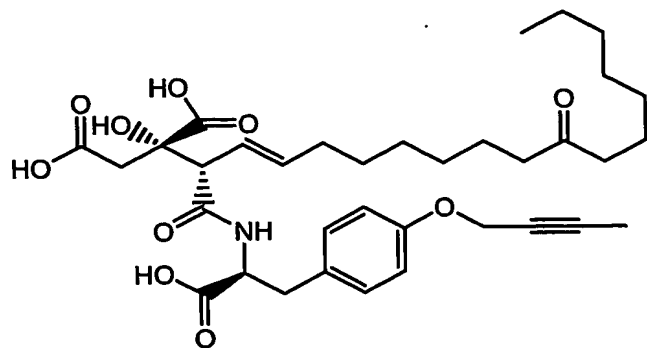
0.90(3H, t, J=7Hz)、1.20-1.36(14H, m)、1.40-1.50(4H, m)、1.74(3H, s)、1.78(3H, s)、1.91-2.00(2H, m)、2.14(2H, t, J=7.5Hz)、2.27(2H, t, J=7.5Hz)、2.59(1H, d, J=16Hz)、2.90(1H, d, J=16Hz)、2.91(1H, dd, J=14, 9Hz)、3.16(1H, dd, J=14, 4.5Hz)、3.20(1H, d, J=8.5Hz)、3.75(3H, s)、4.48(2H, d, J=6.5Hz)、4.64(1H, dd, J=9, 4.5Hz)、5.41-5.49(1H, m)、5.52-5.60(2H, m)、6.80(2H, d, J=8.5Hz)、7.11(2H, d, J=8.5Hz)

また、上述したのと同様の方法により、以下の化合物を合成できる。

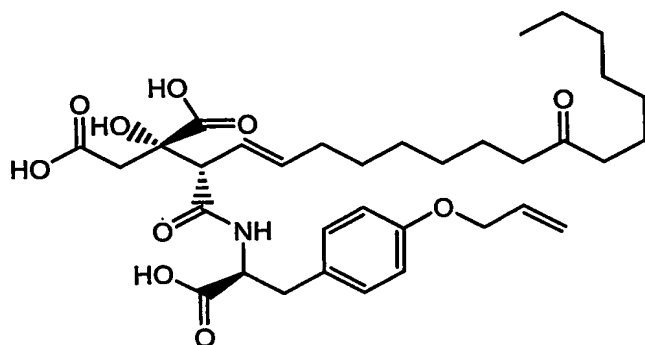


No.16

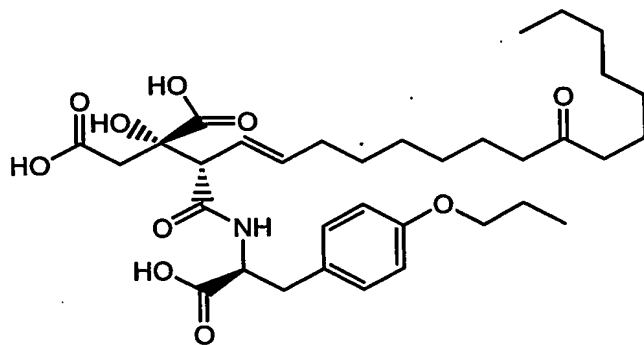
47



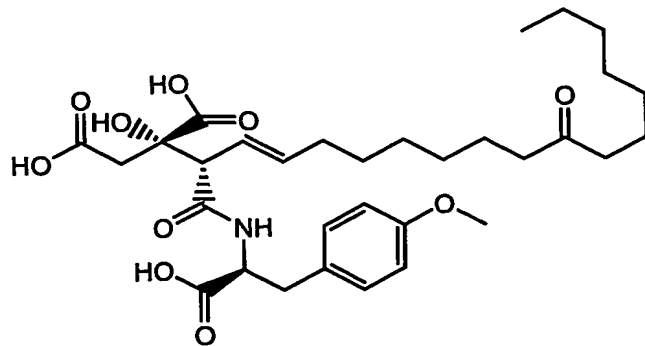
No.17



No.18



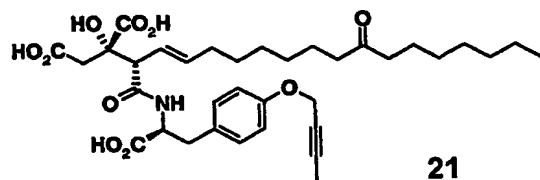
No.19



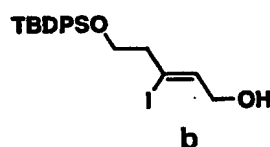
No.20

さらに以下の本発明の式（I）の化合物の製造方法および式（I）の化合物の薬理活性を実施例により説明する。

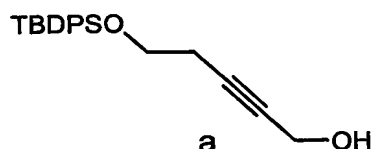
実施例 14



5 1-1 (工程 1-1)



文献記載の方法 (J. Org. Chem. 1989, 45, 5522, B.E. Marron, et al) に従って式：



10 の化合物 a (70.1 g) を合成し、この化合物 a の無水ジエチルエーテル (700 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (414 mmol、121 ml、70% トルエン溶液) をゆっくり加えた。試薬を加え終わって 5 分後に氷浴をはずし、室温で一時間攪拌を続けた。反応液を 0℃ に冷却し、無水酢酸エチル (19.8 ml、203 mmol) をゆっくりと加えた。同温で 10 分攪拌した後、-78℃ に冷却し、ヨウ素 (76.1 g、300 mmol) を加えた。2 時間かけて室温まで徐々に昇温し、反応を完結させた。反応液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを加えた。反応液をセライトで吸引濾過した後有機層を分離し、水層をもう一度酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥したのち減圧濃縮し、粗精製の標題化合物 (100 g) を明茶色の油状物質として得た。得られた粗精製物は次の反応にそのまま用いた。

20

化合物 b の物理化学的性状

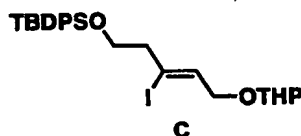
分子量 466

FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス *m*-NBA) 467($M+H^+$)

1H -NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

1.04(9H, s)、1.44(1H, t, $J=5Hz$)、2.73(2H, t, $J=6Hz$)、3.80(2H, t, $J=6Hz$)、
 4.18(2H, t, $J=5Hz$)、5.91(1H, t, $J=5Hz$)、7.35-7.46(6H, m)、7.65-7.69(4H, m)

1-2 (工程 1-2)



上記反応で得られた化合物 *b* のジクロロメタン溶液 (300 ml) を 0°C に冷却し、ジヒドロピラン (22.7 ml、248 mmol) を加えた。この溶液にピリジニウムパラトルエンスルホン酸 (260 mg、1 mmol) を加えた。1 時間後重曹水を加え反応を停止した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後に減圧濃縮した。得られた粗精製の化合物 *c* (108 g) は次の反応にそのまま用いた。

化合物 *c* の物理化学的性状

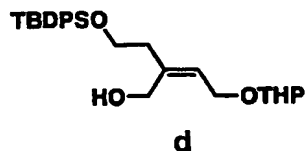
分子量 550

FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス *m*-NBA) 551($M+H^+$)

1H -NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

1.04(9H, s)、1.49-1.91(6H, m)、2.74(2H, t, $J=6Hz$)、3.46-3.58(2H, m)、
 3.76(2H, t, $J=6Hz$)、3.82-3.93(1H, m)、4.06(1H, dd, $J=13, 6Hz$)、4.27(1H, dd, $J=13, 6Hz$)、4.65(1H, t, $J=3Hz$)、5.91(1H, t, $J=5Hz$)、7.35-7.43(6H, m)、
 7.65-7.69(4H, m)

1-3 (工程 1-3)



粗精製の化合物 c (4.73 g) を無水ジエチルエーテル (30 ml) に溶かし、
 -78℃に冷却した。tert-ブチルリチウム (17.2 mmol、10.7 ml、
 1.6N ペンタン溶液) をゆっくり加えた。同温で1時間攪拌した後、パラホル
 ムアルデヒド (18.9 mmol、570 mg) を加え、同温で30分、0℃に昇温
 し1時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで
 抽出した。水層を少量の酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和食塩水で洗い、
 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマ
 トグラフィー (シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル 9:1 から 4:1) で精製
 し、化合物 d (1.635 g) を無色油状物質として得た。

化合物 d の物理化学的性状

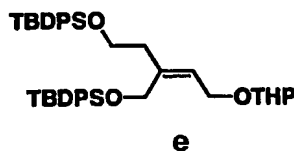
分子量 454

FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス m-NBA) 455(M+H⁺)

¹H-NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

1.04(9H, s)、1.49-1.89(6H, m)、2.41(2H, t, J=6Hz)、3.03(1H, t, J=6Hz)、
 3.47-3.58(2H, m)、3.75-3.92(3H, m)、4.08-4.26(4H, m)、4.68(1H, t, J=3Hz)、
 5.53(1H, t, J=7Hz)、7.35-7.47(6H, m)、7.64-7.68(4H, m)

1-4 (工程 1-4)



化合物 d (344 mg、0.76 mmol) とイミダゾール (77 mg、
 1.14 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) を0℃に冷却
 し tert-ブチルジフェニルクロロシラン (0.2 ml、0.76 mmol) を加え、
 2時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、ヘキサンで抽出
 した。有機層を水で2回、続いて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾
 燥した。減圧下に濃縮し、粗精製の化合物 e (554 mg) を無色油状物質として
 得た。

化合物 e の物理化学的性状

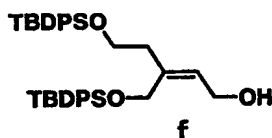
分子量 692

FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス m -NBA) 715($M+Na^+$)

1H -NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

1.00(9H, s)、1.04(9H, s)、1.38-1.82(6H, m)、2.49(2H, t, $J=7Hz$)、3.29-
3.42(1H, m)、3.63-3.85(4H, m)、4.00-4.09(1H, m)、4.14(2H, s)、4.46(1H, t,
 $J=3Hz$)、5.43(1H, t, $J=7Hz$)、7.29-7.48(12H, m)、7.57-7.78(8H, m)

1-5 (工程 1-5)



化合物 e (1.16 g, 1.67 mmol) のエタノール溶液 (6 ml) にピリジニウム
ムパラトルエンスルホン酸 (90 mg, 0.36 mmol) を加え、60℃で3.5時
間攪拌した。溶液を室温まで冷却した後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出し
た。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。
減圧下に濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、
ヘキサン-酢酸エチル 20:1) で精製し、化合物 f (825 mg, 81%) を
無色油状物質として得た。

化合物 f の物理化学的性状

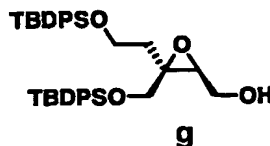
分子量 608

FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス m -NBA) 631($M+Na^+$)

1H -NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

1.01(9H, s)、1.01(9H, s)、1.23(1H, t, $J=6Hz$)、2.41(2H, t, $J=7Hz$)、
3.75(2H, t, $J=7Hz$)、3.90(2H, t, $J=6Hz$)、4.14(2H, s)、5.47(1H, t, $J=7Hz$)、
7.29-7.47(12H, m)、7.57-7.75(8H, m)

1-6 (工程 1-6)



回転子が入ったの丸底フラスコを減圧下加熱乾燥後窒素置換し、この中に無水

ジクロロメタン (60 ml) を加え、 -20°C に冷却した。チタンテトライソプロポキシド (2.33 ml、7.88 mmol)、L-(+)-酒石酸ジエチル (1.62 ml、9.46 mmol) を順次加え、15分攪拌した後に化合物 f (4.80 g、7.88 mmol) のジクロロメタン溶液 (30 ml) を加え、15分攪拌した。 -25°C に冷却し、tert-ブチルヒドロペルオキシド (5.25 ml、15.8 mmol、3Nジクロロメタン溶液) をゆっくりと滴下した。滴下終了後 -20°C で2時間攪拌しジメチルスルフィド (1.1 ml) を加え、同温で更に1時間攪拌した。反応液に10%酒石酸水溶液を加え30分間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水層を少量のジクロロメタンで抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮し得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサノン酢酸エチル 9:1) で精製した。化合物 g (4.78 g、97%) を無色油状物質として得た。不斉収率 ($>95\%$ ee) は相当するMTPAエステルのNMR分析により求めた。

化合物 g の物理化学的性状

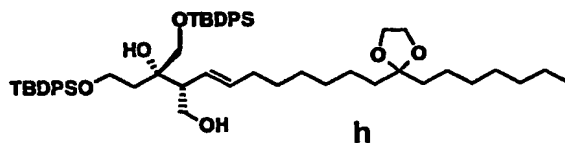
分子量 624

FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス m-NBA) 647 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

^1H -NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

1.02(9H, s)、1.03(9H, s)、1.72(1H, t, $J=6\text{Hz}$)、1.82(1H, dt, $J=14, 7\text{Hz}$)、2.23(1H, dt, $J=14, 6\text{Hz}$)、3.17(1H, dd, $J=6, 5\text{Hz}$)、3.55-3.79(6H, m)、7.32-7.45(12H, m)、7.60-7.65(8H, m)

1-7 (工程 1-7)



窒素雰囲気下、以降に記載する製造例 1 の工程 2-3 で製造する化合物 α (10.45 g、37.2 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (100 ml) に、ビスシクロペンタジエニルジルコニウムハイドライドクロライド (10.11 g、37.2 mmol) を室温で加え、30分間攪拌した。得られた溶液を -78°C に冷却し、メチルマグネシウムクロリド (24.7 ml、74 mmol、3Nテトラヒドロ

フラン溶液)を加え、5分攪拌した。この溶液に一価のヨウ化銅(500mg、7.2mmol)を加え、徐々に-30℃まで昇温した。化合物g(4.49g)の無水テトラヒドロフラン溶液(70ml)を20分かけて加え、滴下終了後-25℃で終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくりと加え、反応を停止し、次第に室温まで昇温した。混合物を10時間室温で攪拌し、生じた白色固体をセライトで濾別した。セライトを酢酸エチルでよく洗い、有機層を分離した。水層を少量の酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗った後に無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサノン-酢酸エチル 20:1から9:1)で精製し、化合物h(5.96g、91%)を淡黄色の油状物質として得た。

化合物hの物理化学的性状

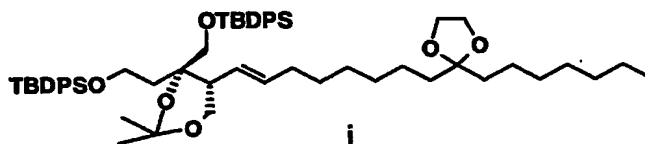
分子量 907

FAB-MS (ネガティブモード、マトリックスm-NBA) 906(M-H⁻)

¹H-NMR (重クロロホルム中)の化学シフト値δ:

0.88(3H、t、J=7Hz)、0.99(9H、s)、1.04(9H、s)、1.18-1.63(22H、m)、1.78-2.01(4H、m)、2.44-2.57(1H、m)、3.00(1H、t、J=6Hz)、3.59-3.92(10H、m)、4.28(1H、s)、5.37-5.55(2H、m)、7.29-7.65(20H、m)

1-8 (工程1-8)



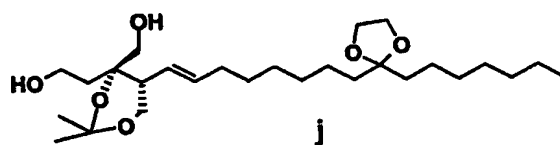
化合物h(5.30g、5.84mmol)をジクロロメタン(200ml)と2,2-ジメトキシプロパン(150ml)に溶かし、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸(15mg、0.058mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで2度抽出した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥後減圧下に濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサノン-酢酸エチル 20:1)で精製した。化合物i(4.69g、86%)を淡黄色の油状物質として得た。

化合物 i の物理化学的性状

分子量 947

FAB-MS (ネガティブモード、マトリックス m-NBA) 946(M-H⁺)¹H-NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

- 5 0.88(3H, t, J=6Hz)、1.02(9H, s)、1.05(9H, s)、1.14-1.63(28H, m)、1.78-2.16(4H, m)、2.41-2.51(1H, m)、3.47(1H, d, J=10Hz)、3.64-3.86(6H, m)、3.92(s, 4H)、5.36-5.42(2H, m)、7.28-7.47(12H, m)、7.61-7.69(8H, m)
- 1-9 (工程 1-9)



- 10 化合物 i (4.39 g、4.64 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) を 0℃ に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム (10.2 ml、10、2 mmol、1 M テトラヒドロフラン溶液) と酢酸 (0.53 ml、9.27 mmol) を加えた。徐々に室温まで昇温し、2 日間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで 2 度抽出した。併せた有機層を重曹水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル 9 : 1 から 3 : 2) で精製して、
- 15 化合物 j (1.73 g、81%) を淡黄色の油状物質として得た。

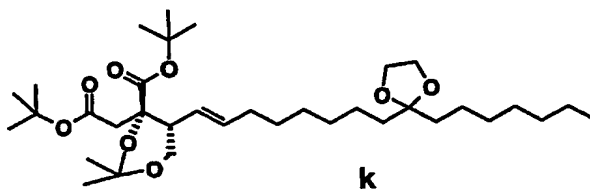
化合物 j の物理化学的性状

分子量 470

- 20 FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス m-NBA) 493(M+Na⁺)

¹H-NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

- 0.88(3H, t, J=6Hz)、1.17-1.73(26H, m)、1.91-2.16(4H, m)、2.44(1H, brs)、2.73(1H, dt, J=6, 10Hz)、2.95(1H, brs)、3.48(1H, d, J=11Hz)、3.63-4.01(m, 10H)、5.15(1H, dd, J=15, 9Hz)、5.55(1H, dt, J=15, 7Hz)
- 25 1-10 (工程 1-10)



窒素雰囲気下、塩化オキサリル (0.575 ml、6.6 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (17 ml) を -78°C に冷却し、ジメチルスルホキシド (0.936 ml、13.2 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 ml) を滴下し、15 分間攪拌した。化合物 j (388 mg、0.824 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) をゆっくりと滴下した。混合物を 1 時間同温で攪拌した後トリエチルアミン (3 ml、21.4 mmol) を加え、更に 30 分攪拌した。冷却浴を外し、溶液に窒素気流を吹き付けて低沸点の化合物を除去し、続いて減圧下で乾燥した。残渣にジエチルエーテル (15 ml) を加え、不溶物を濾別し濃縮した。この操作を 2 度行った後、得られた残渣を直ちに次の反応に用いた。

上記の粗精製ジアルデヒドを 2-メチルー 2-プロパノール (24 ml)、2-メチルー 2-ブテン (6 ml) に溶かして、 $5\sim 7^{\circ}\text{C}$ 程度に冷却した。この溶液に亜塩素酸ナトリウム (745 mg、8.24 mmol) とリン酸二水素ナトリウム (745 mg、6.21 mmol) の水溶液 (7.45 ml) をゆっくりと滴下した。2 時間後混合物を 0°C に冷却し、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加え PH をおよそ 5 に調節した。ジクロロメタンで 3 回抽出し、併せた有機層を飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮して得られる淡黄色の油状残渣を、これ以上精製せず直ちに次の反応に用いた。

粗精製のジカルボン酸を N, N-ジメチルホルムアミドジ tert-ブチルアセタール (4.5 ml) に溶かし、 70°C で 1 時間攪拌した。減圧下で低沸点化合物を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサノー酢酸エチル 20 : 1) で精製し、化合物 k (340 mg、60%) を淡黄色の油状物質として得た。

化合物 k の物理化学的性状

分子量 610

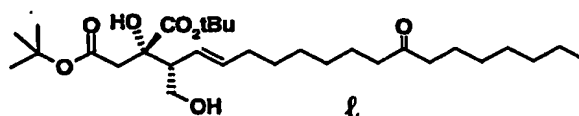
FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス m-NBA) ($M+H^{+}$) 611、

(M+Na⁺)633¹H-NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

0.88(3H、t、J=6Hz)、1.18-1.64(46H、m)、1.99(2H、q、J=7Hz)、2.69(2H、ABq、J=15、18Hz)、2.93(1H、q、J=7Hz)、3.82-3.88(2H、m)、3.92(4H、s)、5.51-

5.69(2H、m)

1-11 (工程1-11)



化合物 k (340 mg、0.556 mmol) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶かし、80%酢酸水溶液 (10 ml) を加えて室温で3.5時間攪拌した。混合物を飽和重曹水の中にゆっくりと加えて酢酸を中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥、続いて濾過、減圧濃縮し、化合物 l (290 mg、99%) を淡黄色の油状物質として得た。

化合物 l の物理化学的性状

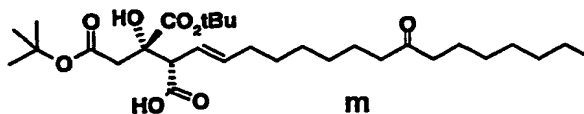
分子量 526

FAB-MS (ポジティブモード、マトリックス m-NBA) (M+H⁺)527、(M+Na⁺)549

¹H-NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

0.88(3H、t、J=7Hz)、1.18-1.68(36H、m)、2.01(2H、q、J=7Hz)、2.25-2.41(5H、m)、1.99(1H、d、J=7Hz)、2.04(1H、d、J=7Hz)、3.62-3.82(2H、m)、3.99(1H、s)、5.42(1H、dd、J=9、15Hz)、5.58(1H、dt、J=16、6Hz)

1-12 (工程1-12)



アセトン (45 ml) を0℃に冷却し、ジョーンズ試薬 (0.48 ml、0.9 mmol、1.89 N) を加えた。この混合物に化合物 l (216 mg、0.41 mmol) のアセトン溶液 (3 ml) をゆっくりと滴下した。同温で1時間攪

5 拌した後に、亜硫酸水素ナトリウム水溶液を反応液の黄色が消えて暗緑色の沈殿
 が現れるまで加えて反応を停止した。これに飽和食塩水（20 ml）を加えジクロ
 ロメタンで2度抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧
 下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタンーメ
 タノール 50 : 1から20 : 1）で精製し、化合物m（198 mg、89%）を
 淡黄色の油状物質として得た。

化合物mの物理化学的性状

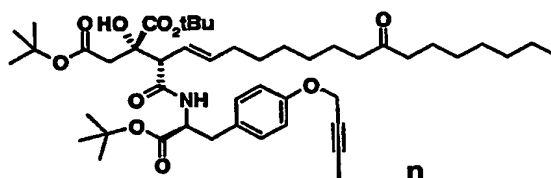
分子量 541

ESI（LC/MSポジティブモード）（ $M+H^+$ ）542

10 1H -NMR（重クロロホルム中）の化学シフト値 δ :

0.88(3H、t、 $J=6$ Hz)、1.16-1.67(36H、m)、1.99(2H、q、 $J=6$ Hz)、2.35(4H、t、
 $J=8$ Hz)、2.70(1H、d、 $J=16$ Hz)、2.90(1H、d、 $J=16$ Hz)、3.28(1H、d、 $J=9$ Hz)、
 5.52(1H、dd、 $J=9$ 、15Hz)、5.68(1H、dt、 $J=15$ 、5Hz)

1-13（工程1-13）



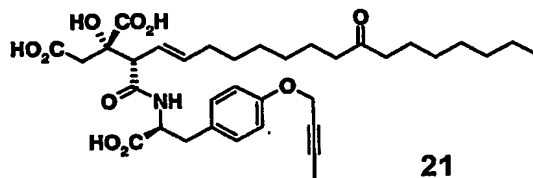
15 化合物m（6.4 mg、0.012 mmol）、（S）-4-（2-ブチニルオキシ）
 フェニルアラニン t-ブチルエステル塩酸塩（4.6 mg、0.014 mmol）の
 N,N-ジメチルホルムアミド溶液（1 ml）を-10℃に冷却し、N,N-ジイ
 ソプロピルエチルアミン（0.005 ml、0.026 mmol）、O-（7-アザベ
 ンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム
 20 ヘキサフルオロホスフェート（7.0 mg、0.017 mmol）を順次加えた。ゆっ
 くりと室温まで昇温し、終夜攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停
 止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で順次洗った後、
 無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過、減圧濃縮後に残渣をシリカゲル薄層ク
 25 ロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル 7 : 3）で精製し、化合物n
 （8.4 mg、88%）を無色固体として得た。

化合物 n の物理化学的性状

E S I (L C / M S ポジティブモード) 834 (M + Na⁺)¹H-NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

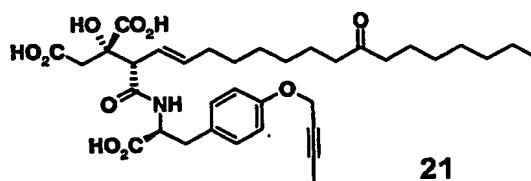
0.86(3H、t、J=6.6Hz)、1.12-1.68(45H、m)、1.85(3H、t、J=1.9Hz)、1.90-
 2.03(2H、m)、2.29-2.43(4H、m)、2.59(1H、d、J=16.5Hz)、2.76(1H、d、
 J=16.5Hz)、2.97-3.14(3H、m)、4.22(1H、s)、4.57-4.74(3H、m)、5.46(1H、dd、
 J=9.2、15.2Hz)、5.64(1H、dt、J=6.6、15.2Hz)、6.86(2H、d、J=8.6Hz)、
 7.01(1H、d、J=7.9Hz)、7.13(2H、d、J=8.6Hz)

1-14 (工程 1-14)



化合物 n (8.4mg) のジクロロメタン溶液 (3ml) を 0℃ に冷却し、アニ
 ソール (0.01ml)、トリフルオロ酢酸 (1ml) を順次加えた。ゆっくりと室
 温まで昇温し、終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後ベンゼンで二回共沸した後、
 残渣をメガボンドエルトジオール (500mg、バリアン社) (ジクロロメタン
 -メタノール=20:1) で精製し、化合物 21 (5.3mg、80%) を無色固
 体として得た。

化合物 21 の物理化学的性状



分子量 643

E S I (L C / M S ポジティブモード) 644 (M + H⁺)¹H-NMR (メタノール d-4 中) の化学シフト値 δ :

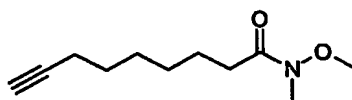
0.90(3H、t、J=7Hz)、1.19-1.38(14H、m)、1.42-1.60(4H、m)、1.82(3H、t、
 J=2Hz)、1.89-2.02(2H、m)、2.44(4H、t、J=7Hz)、2.58(1H、d、J=16Hz)、2.78-

2.98(2H、m)、3.09-3.23(2H、m)、4.53-4.67(3H、m)、5.39-5.61(2H、m)、
6.83(2H、d、J=9Hz)、7.13(2H、d、J=9Hz)

製造例 1

製造例 1 においては、実施例 1 4 の工程 1 - 7 で使用する化合物 α の合成方法
5 を説明する。

工程 2 - 1



β

N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (63.3 g、0.65 mol)、水
溶性カルボジイミド塩酸塩 (WSC·HCl) (124 g、0.65 mol)、1-ヒ
10 ドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (99.3 g、0.65 mol)、N, N-
ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (220 ml、1.3 mol) のジクロ
ロメタン溶液 (500 ml) に、8-ノニン酸 (50 g、0.32 mol) を 0℃ に
て滴下し、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を、飽和塩化アンモニウム水溶液
(400 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 ml)、および飽和食塩水 (300 ml)
15 で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥後、溶媒を減圧
留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300
、500 g、和光純薬) にて精製した。ヘキサン/酢酸エチル (20 : 1) 溶
出部より化合物 β (60 g、94%) を無色油状物質として得た。

化合物 β の物理化学的性状

20 分子量 197

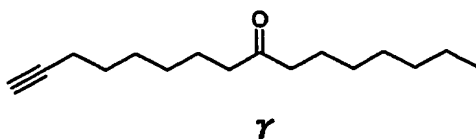
ESI (LC/MS ポジティブモード) 198(M+H⁺)

¹H-NMR (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

1.30-1.70(8H、m)、1.94(1H、t、J=2.5Hz)、2.19(2H、dt、J=2.5、7Hz)、2.42(2
H、t、J=7.5Hz)、3.18(3H、s)、3.68(3H、s)

25 工程 2 - 2

60



上記化合物 β (7 g, 0.035 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (100 ml) に、*n*-ヘプチルマグネシウムブロミドの1 M ジエチルエーテル溶液 (100 ml, 0.1 mol) を -10°C にて滴下し、同温度で2時間30分攪拌した。反応液

5 に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) を加え、さらに水 (100 ml) を加え、室温で10分間攪拌した。混合物を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (400 ml) にて2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 ml) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマト

10 グラフィー (ワコーゲルC-300、250 g、和光純薬) にて精製した。ヘキサン/酢酸エチル (100 : 1) 溶出部より化合物 γ (7.8 g, 93%) を無色油状物質として得た。

化合物 γ の物理化学的性状

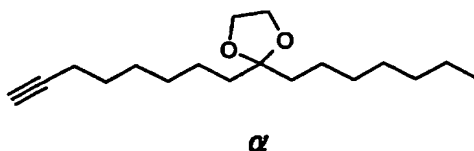
分子量 236

EI-MS 236(M^+)

15 $^1\text{H-NMR}$ (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

0.88(3H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、1.23-1.63(18H, m)、1.94(1H, dt, $J=0.5, 2.5\text{Hz}$)、2.18(2H, dt, $J=2.5, 7\text{Hz}$)、2.36-2.42(4H, m)

工程 2-3



20 上記化合物 γ (7.8 g, 0.033 mol)、エチレングリコール (18 mL, 0.33 mol)、トルエンスルホン酸一水和物 (125 mg, 0.66 mmol) をベンゼン (150 ml) に加え、ディーンスターク水分離器を取り付けた還流冷却管を装着し、20時間加熱還流した。放冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

(30 ml)、水 (50 ml)、次いで飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメガボンドエルトシリカゲル (10 g、バリアン社) にて精製した。ヘキサン/酢酸エチル (20 : 1) 溶出部より化合物 α (8.9 g、97%) を無色油状物質として得た。

化合物 α の物理化学的性状

分子量 280

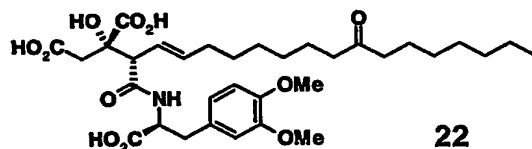
EI-MS 280(M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (重クロロホルム中) の化学シフト値 δ :

0.88(3H、t、 $J=6.5\text{Hz}$)、1.23-1.63(22H、m)、1.93(1H、t、 $J=2.5\text{Hz}$)、2.18(2H、dt、 $J=2.5$ 、 7Hz)、3.92(4H、s)

以下の実施例 15 ~ 19 の化合物は、実施例 14 に記載したのと同様の方法で製造した。

実施例 15



化合物 22 の物理化学的性状

分子量 635

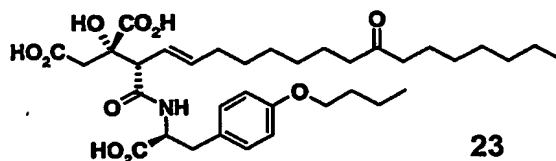
ESI (LC/MS ポジティブモード) 636($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ :

0.89(3H、t、 $J=7.0\text{Hz}$)、1.17-1.36(14H、m)、1.45-1.60(4H、m)、1.90-2.02(2H、m)、2.41-2.45(4H、m)、2.53(1H、d、 $J=16.0\text{Hz}$)、2.87(1H、d、 $J=16.0\text{Hz}$)、2.92(1H、dd、 $J=8.8$ 、 14.0Hz)、3.16-3.20(2H、m)、3.78(3H、s)、3.80(3H、s)、4.67(1H、dd、 $J=4.8$ 、 9.2Hz)、5.47-5.58(2H、m)、6.75(1H、m)、6.82-6.84(2H、m)

実施例 16

62



23

化合物 23 の物理化学的性状

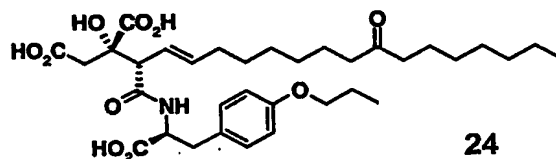
分子量 647

E S I (L C / M S ポジティブモード) 648 ($M+H^+$)

5 $^1\text{H-NMR}$ (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ :

0.80(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.98(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.19-1.62(20H, m), 1.91-2.03(2H, m), 2.38-2.46(4H, m), 2.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 2.84-2.96(2H, m), 3.11-3.23(2H, m), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.63(1H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$), 5.42-5.61(2H, m), 6.80(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.11(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

10 実施例 17



24

化合物 24 の物理化学的性状

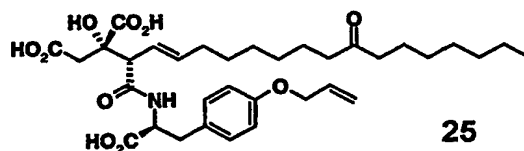
分子量 633

E S I (L C / M S ポジティブモード) 634 ($M+H^+$)

15 $^1\text{H-NMR}$ (メタノール $d-4$ 中) の化学シフト値 δ :

0.90(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.03(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.17-1.40(14H, m), 1.43-1.60(4H, m), 1.77(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1.91-2.01(2H, m), 2.39-2.49(4H, m), 2.56(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.80-2.97(2H, m), 3.10-3.20(2H, m), 3.88(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.64(1H, dd, $J=9, 5\text{Hz}$), 5.42-5.61(2H, m), 6.80(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

20 実施例 18



25

化合物 25 の理化学的性状

分子量 631

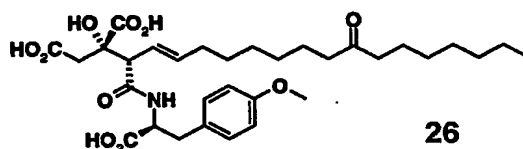
E S I (L C / M S ポジティブモード) 632 (M+H⁺)

5 ¹H-NMR (メタノール d-4 中) の化学シフト値 δ :

0.89(3H、t、J=7Hz)、1.14-1.38(14H、m)、1.42-1.58(4H、m)、1.89-2.01(2H、m)、2.37-2.46(4H、m)、2.57(1H、d、J=16Hz)、2.82-2.96(2H、m)、3.11-3.22(2H、m)、4.45-4.52(2H、m)、4.63(1H、dd、J=9、4Hz)、5.22(1H、dd、J=10、1Hz)、5.37(1H、dd、J=17、1Hz)、5.45-5.59(2H、m)、5.97-6.10(1H、m)、6.82(2H、d、J=9Hz)、7.14(2H、d、J=9Hz)

10

実施例 19



26

化合物 26 の物理化学的性状

分子量 605

15 E S I (L C / M S ポジティブモード) 606 (M+H⁺)

¹H-NMR (メタノール d-4 中) の化学シフト値 δ :

0.90(3H、t、J=7Hz)、1.18-1.40(14H、m)、1.42-1.58(4H、m)、1.91-2.01(2H、m)、2.38-2.47(4H、m)、2.53(1H、d、J=15Hz)、2.80-2.97(2H、m)、3.11-3.21(2H、m)、3.75(3H、s)、4.64(1H、dd、J=9、5Hz)、5.44-5.62(2H、m)、6.81(2H、d、J=9Hz)、7.13(2H、d、J=9Hz)

20

レプリコンアッセイ

HCV-RNAのコピー数を定量するためにHCV-RNAの中にレポーター遺伝子としてホタル由来のルシフェラーゼ遺伝子を導入したものを構築した。

Krieger ら (J. Virol. 75:4614) の方法に従い、H C V 遺伝子の I R E S (Internal Ribosome Entry Site) の直下にネオマイシン耐性遺伝子と融合する形でルシフェラーゼ遺伝子を導入した。インビトロで当該RNAを合成後、エレクトロポレーション法でH u h 7細胞に導入し、G 4 1 8 耐性クローンとして単離した。

5 ホタル・ルシフェラーゼH C Vレプリコン細胞 (3-1) を5%ウシ胎児血清 (Hyclone cat. no. SH30071.03) を含むダルベッコMEM (Gibco cat. no. 10569-010) に懸濁し、96穴プレートに5000細胞/ウェルで播種し、5% C O₂、37度で一夜培養した。約20時間後、希釈した化合物をウェルあたり 10 μ l 加え、さらに3日間培養した。アッセイプレートを2系統用意し、1つは白色プレート、他はクリアプレートでアッセイを行った。培養終了後、白色プレートは Steady-Glo Luciferase Assay System (Promega cat. no. E2520) に用いた。すなわち、ウェルあたり100 μ l の試薬を入れ、3~4回ピペットで混ぜ、5分間放置後に 1450 MicroBeta TRILUX (WALLAC) にてルミネッセンスを測定した。細胞未添加の値をバックグラウンドとして全ての値から差し引き、薬剤未添加の値を阻害0%として薬剤の I C₅₀ (50%阻害濃度) を算出した。

細胞毒性試験

20 細胞毒性の測定には Cell counting kit-8 (Dojindo cat. no. CK04) を用いた。すなわち、10 μ l の Cell counting kit-8 をクリアプレートに添加し、37度で30~60分間保温した。96穴プレートリーダーにて波長450nm、対照波長630nm で吸光度を測定した。細胞未添加の値をバックグラウンドとして全ての値から差し引き、薬剤未添加の値を阻害0%として薬剤の C C₅₀ (50%細胞阻害濃度) を算出した。

| 化合物番号 | レプリコン IC50 [μ M] | 細胞毒性 CC50 [μ M] |
|-------|--------------------------|-------------------------|
| 1 | 0.002 | >5 |
| 2 | 0.128 | >1 |
| 3 | 0.076 | >1 |
| 4 | 0.103 | >1 |
| 5 | 0.082 | >1 |
| 6 | 0.007 | >1 |
| 7 | 0.002 | >5 |
| 8 | 0.005 | >5 |
| 9 | 0.020 | >5 |
| 10 | 0.245 | >50 |
| 11 | 0.262 | >5 |
| 12 | 0.072 | >5 |
| 13 | 0.1 | >50 |
| 14 | 0.020 | 22 |
| 15 | 0.020 | >50 |

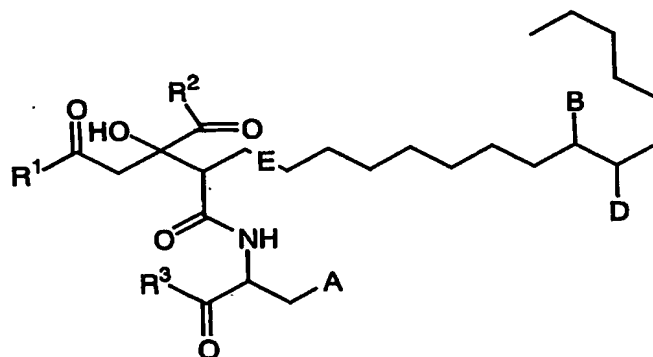
| 化合物番号 | レプリコン IC50 [μM] | 細胞毒性 CC50 [μM] |
|-------|--------------------|-------------------|
| 21 | 0.001 | >5 |
| 22 | 0.017 | >1 |
| 23 | 0.001 | >1 |
| 24 | 0.002 | >1 |
| 25 | 0.001 | >1 |
| 26 | 0.003 | >1 |

産業上の利用可能性

- 5 本発明の化合物は、非常に強い抗HCV活性及びHCVの増幅抑制効果を有し、かつ、インビボ細胞毒性については軽微であることから、本発明の化合物を含む医薬組成物は抗HCV予防／治療剤として極めて有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) :



5 (式中、Aは、-OXで置換されたフェニル基、または3-インドリル基を表し；

Xは、水素原子、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

10 Bは、水素原子、水酸基、オキソ基、-N(R⁴)(R⁵)、=N-OH、=N-OR⁶、又はハロゲン原子を表し；

R⁴およびR⁵は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表すか、もしくはR⁴とR⁵が一緒になって3～8員環を表し；

15 R⁶は、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい）を表し；

Dは、水素原子、又は水酸基を表し；

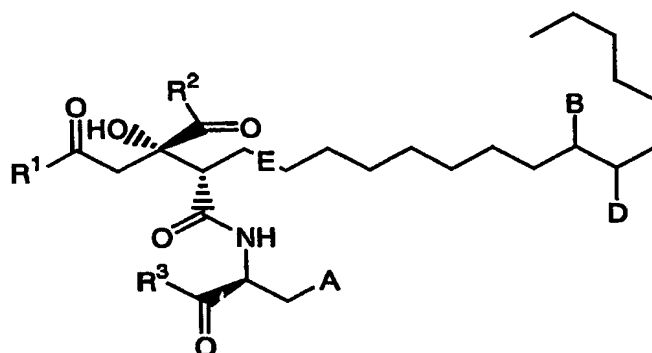
20 結合Eは、一重結合又は二重結合を表し；

R¹、R²、及びR³は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、アミノ基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよい）、-OZ、炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～

4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

Zは、炭素数1～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を示す)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、ウイルス感染症を予防または治療するための医薬組成物。

2. 下記一般式(I'):



(式中、A、B、D、結合E、 R^1 、 R^2 および R^3 は、請求項1に記載のとおりである)で表される請求項1記載の式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項1記載の医薬組成物。

3. Aが、4位を-OXで置換されたフェニル基であり、Xが、水素原子、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、である式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項1または2記載の医薬組成物。

4. Bが、オキソ基、水素原子、水酸基、または $=N-OR^6$ である式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項1～3のいずれか1項記載の医薬組成物。

5. R^1 、 R^2 、及び R^3 が、同一又は異なって、水酸基、アミノ基、または-OZ(ここで、Zは、炭素数1～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基である)である式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容され

うるそれらの塩を含む、請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

5 6. A が、4 位を $-OX$ で置換されたフェニル基であり、X が、水素原子、炭素数 1～8 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数 2～8 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数 2～8 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、であり、B が、オキソ基、水酸基、または $=N-OR^6$ であり、 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、同一又は異なって、水酸基、または $-OZ$ （ここで、Z は、炭素数 1～4 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基である）である式（I）の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

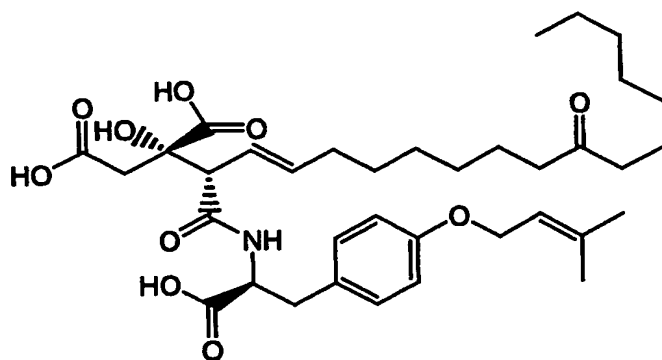
10 7. X が、炭素数 1～8 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数 2～8 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数 2～8 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、であり、B が、オキソ基または水酸基であり、 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、いずれも水酸基である式（I）の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項 6 記載の医薬組成物。

15 8. A が、3-インドリル基である式（I）の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

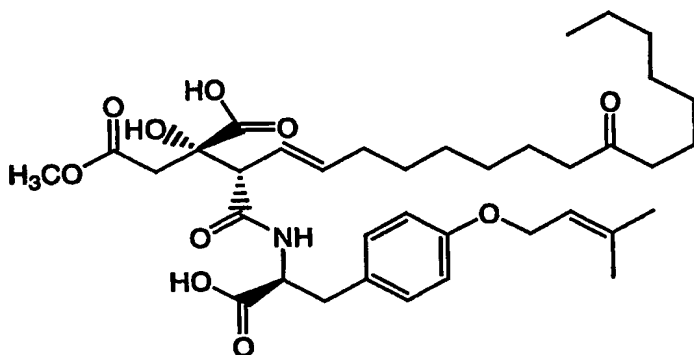
20 9. B が、オキソ基または水酸基であり、 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、いずれも水酸基である式（I）の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項 8 記載の医薬組成物。

10. 下記：

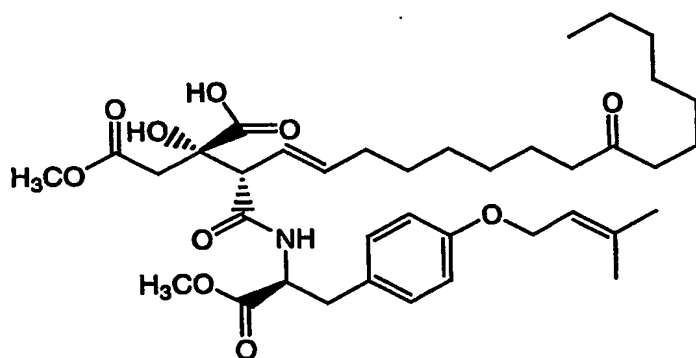
70



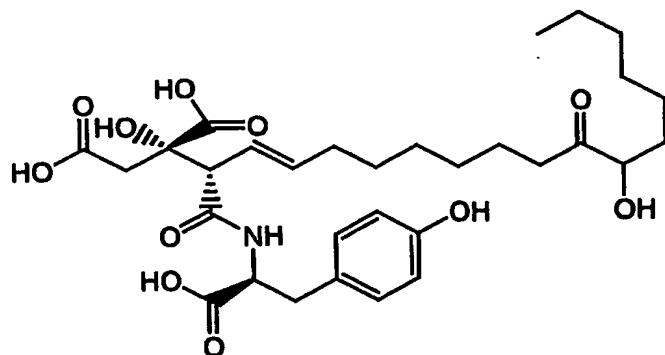
No.1



No.2

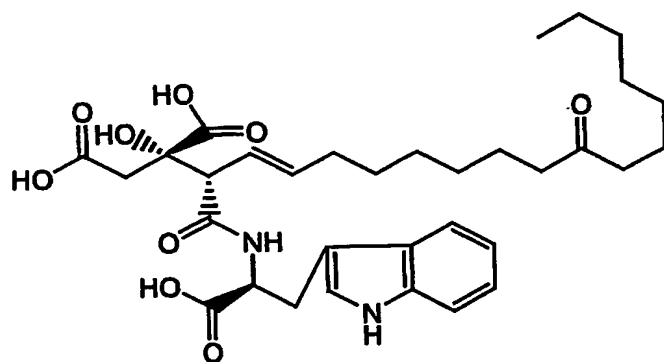


No.3

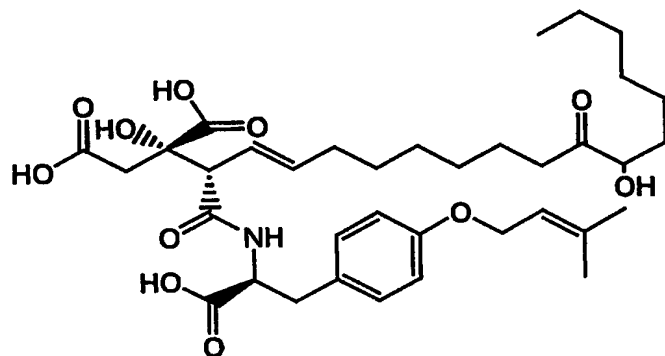


No.4

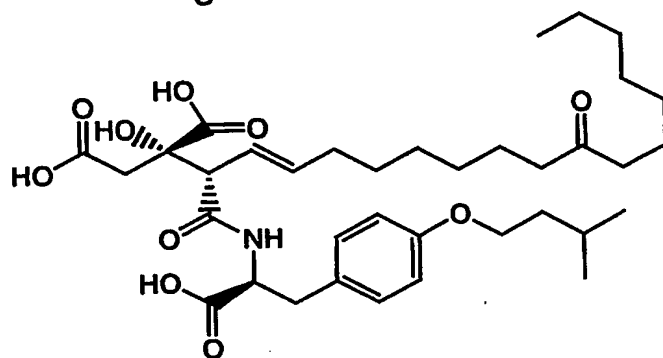
71



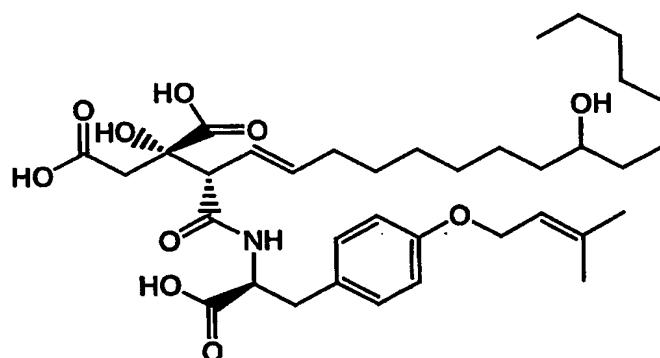
No.5



No.6

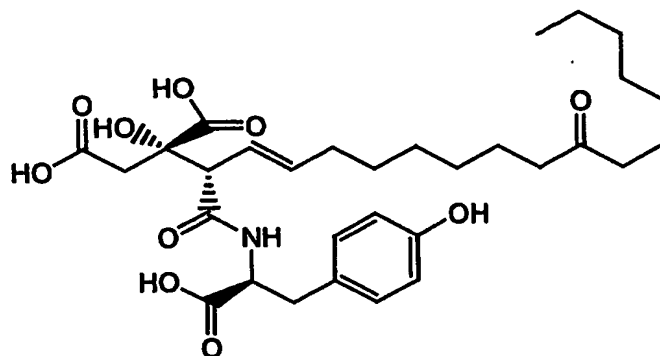


No.7

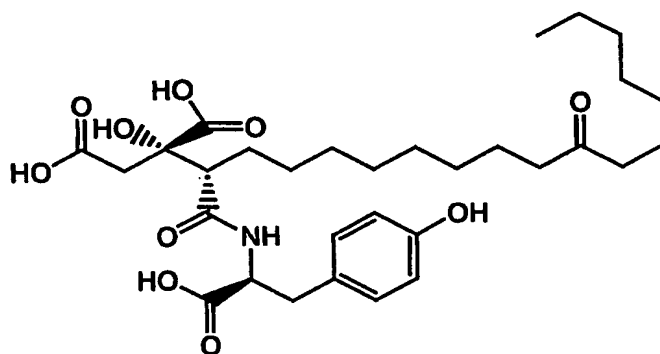


No.8

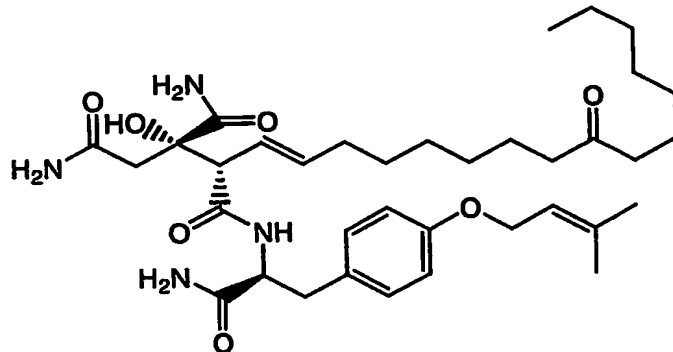
72



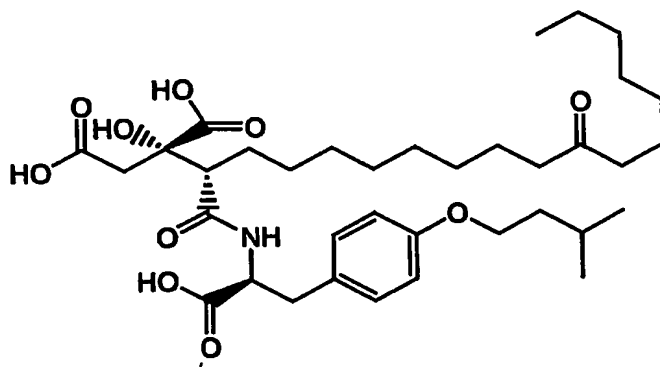
No.9



No.10

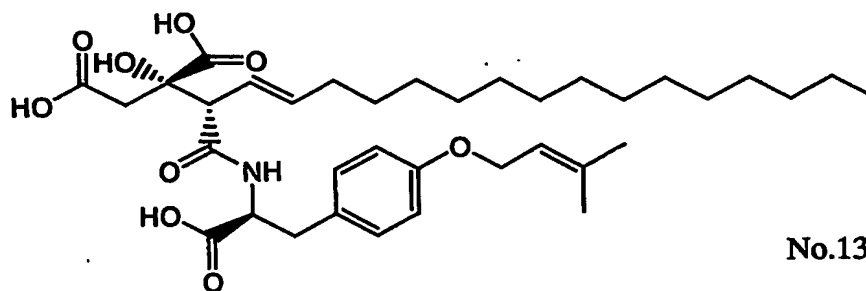


No.11

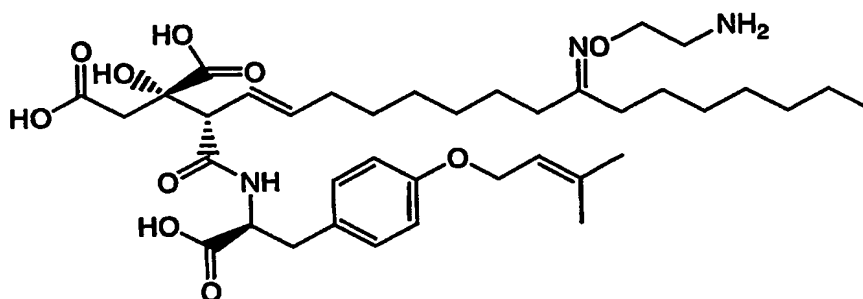


No.12

73

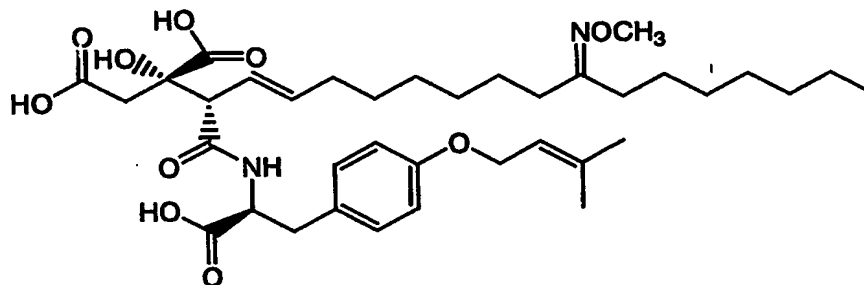


No.13



No.14

または



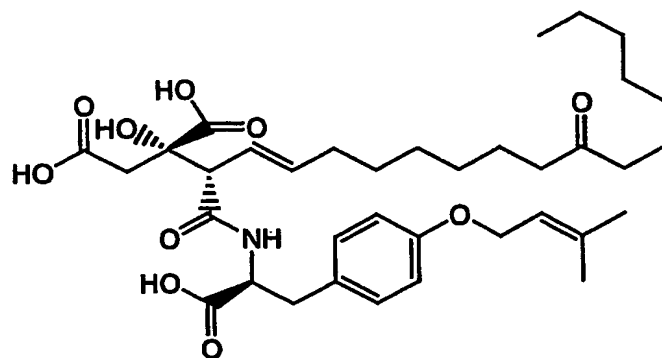
No.15

の化合物から選択される式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

5

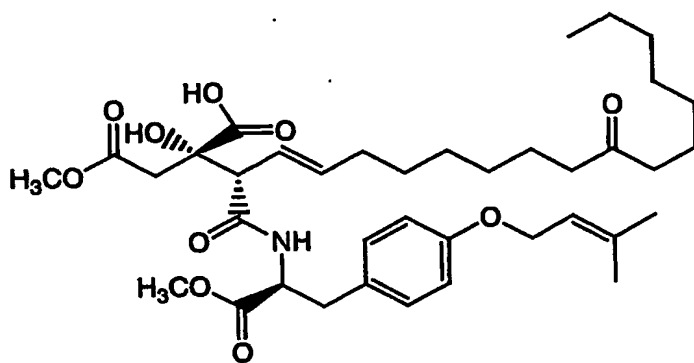
11. 下記：

74

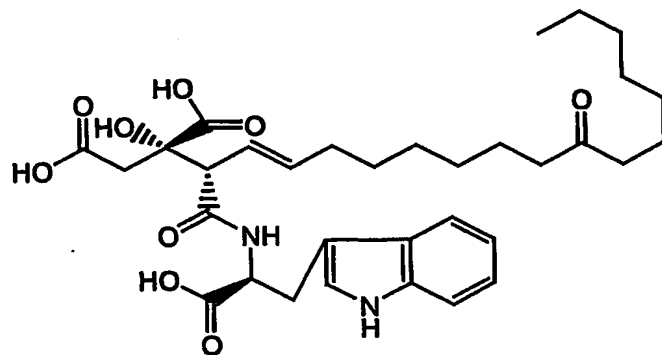


No.1

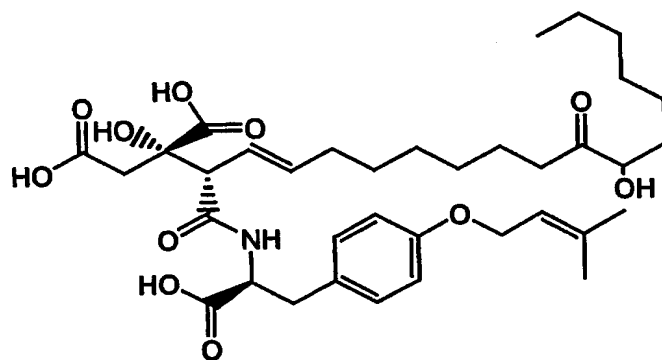
75



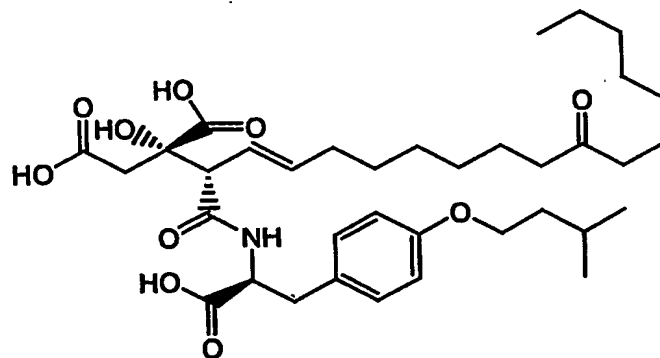
No.3



No.5

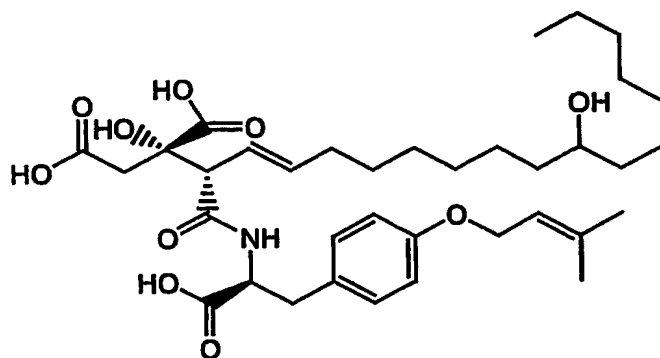


No.6

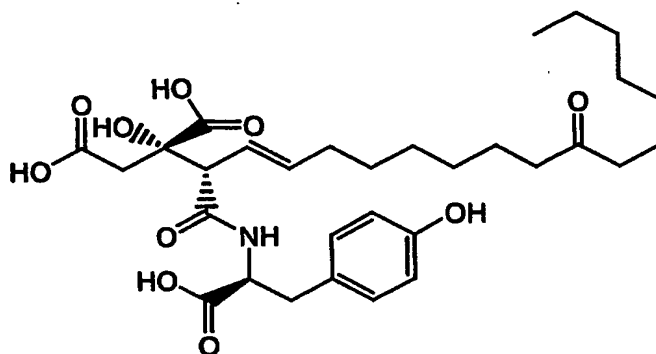


No.7

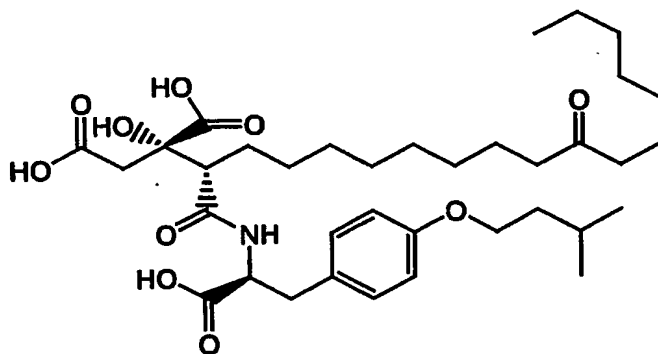
76



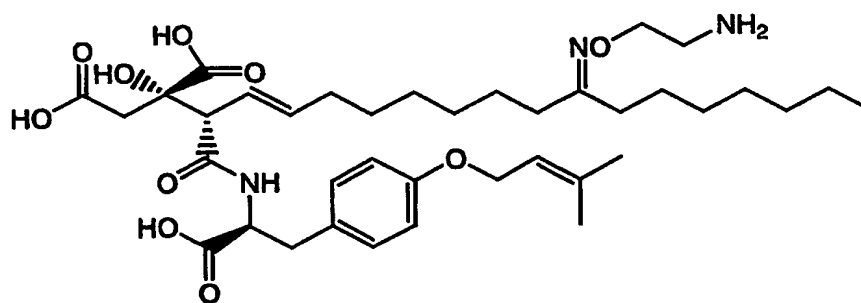
No.8



No.9

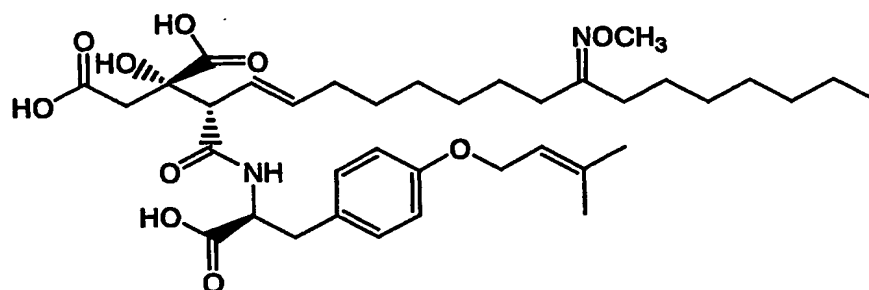


No.12



No.14

または

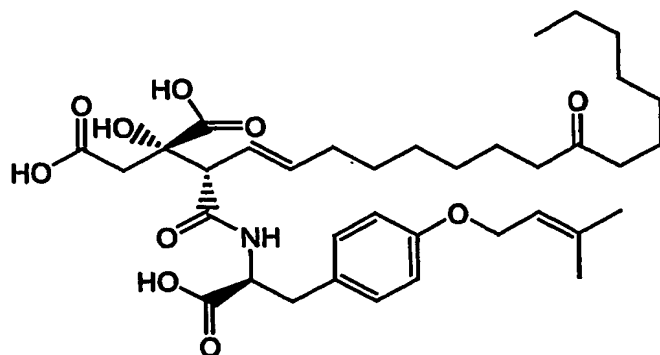


No.15

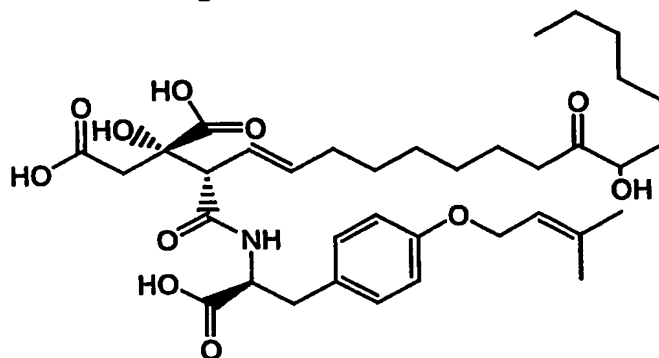
の化合物から選択される式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

12. 下記：

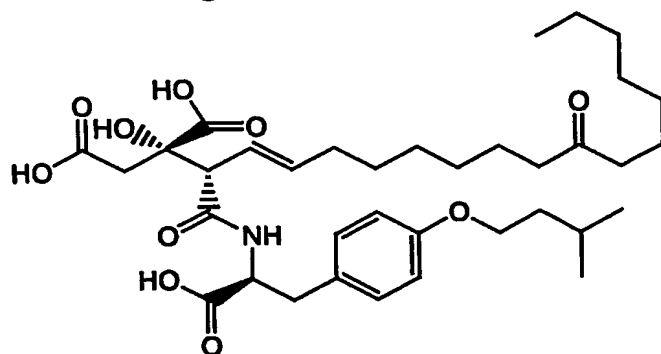
78



No.1

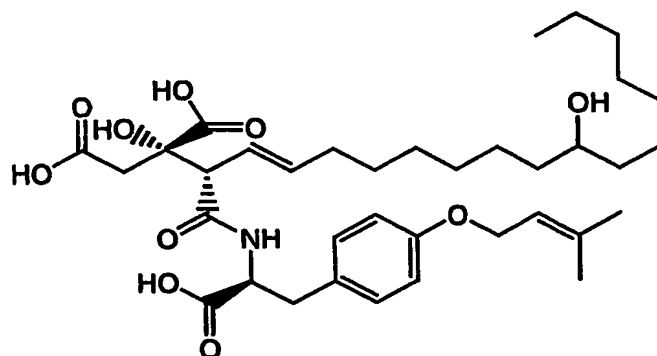


No.6



No.7

または



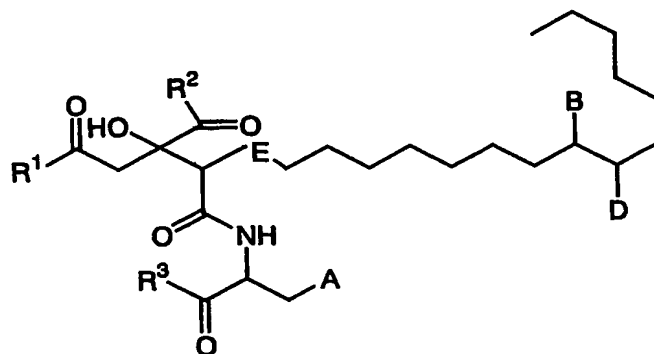
No.8

の化合物から選択される式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

13. ウイルス感染症が、HCV 感染症である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

14. HCV感染症が、C型肝炎である、請求項13項記載の医薬組成物。

15. 下記一般式(I)：



(式中、Aは、-OXで置換されたフェニル基を表し；

5 Xは、水素原子、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

Bは、水素原子、水酸基、オキソ基、-N(R⁴)(R⁵)、=N-OH、=N-OR⁶、又はハロゲン原子を表し；

10 R⁴およびR⁵は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表すか、もしくはR⁴とR⁵が一緒になって3～8員環を表し；

15 R⁶は、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい）を表し；

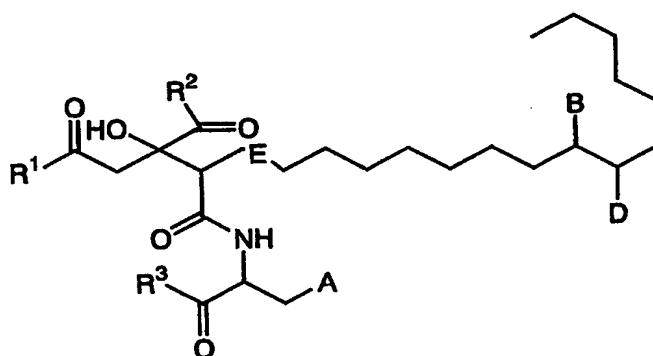
Dは、水素原子、又は水酸基を表し；

結合Eは、一重結合又は二重結合を表し；

20 R¹、R²、及びR³は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、アミノ基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよい）、-OZ、炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

Zは、炭素数1～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を示す。ただし、Aが、p位を-OXで置換されたフェニル基であり、Xが、2-イソペンテニルまたは水素原子であり、Bが、オキソ基であり、Dが、水素原子であり、Eが二重結合を示し、 $R^1 \sim R^3$ のいずれもが水酸基である場合、及びAが、p位を-OXで置換されたフェニル基であり、Xが、2-イソペンテニルであり、Bが、オキソ基であり、Dが、水素原子であり、結合Eが二重結合を示し、 $R^1 \sim R^3$ のいずれもがメトキシ基である場合を除く)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

16. 下記一般式(I):



(式中、Aは、-OXで置換されたフェニル基を表し；

Xは、水素原子、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、を表し；

Bは、水素原子、水酸基、オキソ基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-OR^6$ 、又はハロゲン原子を表し；

R^4 および R^5 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表すか、もしくは R^4 と R^5 が一緒になって3～8員環を表し；

R^6 は、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基（炭素数1～

4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい)を表し；

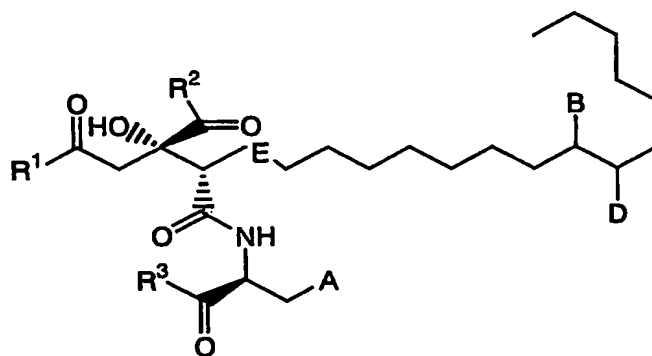
Dは、水素原子、又は水酸基を表し；

結合 E は、一重結合又は二重結合を表し；

5 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、アミノ基（炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基でモノまたはジ置換されていてもよい）、 $-OZ$ 、炭素数1～4の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を表し；

10 Zは、炭素数1～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～4の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基を示す。ただし、Aが、p位を-OXで置換されたフェニル基であり、Xが水素原子の場合、及びAが、p位を-OXで置換されたフェニル基であり、Xが2-イソペンテニルであり、Bが、オキソ基であり、Dが、
15 水素原子であり、結合Eが二重結合を示し、R¹～R³のいずれもが水酸基あるいはメトキシ基である場合を除く)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

17. 下記一般式 (I') :

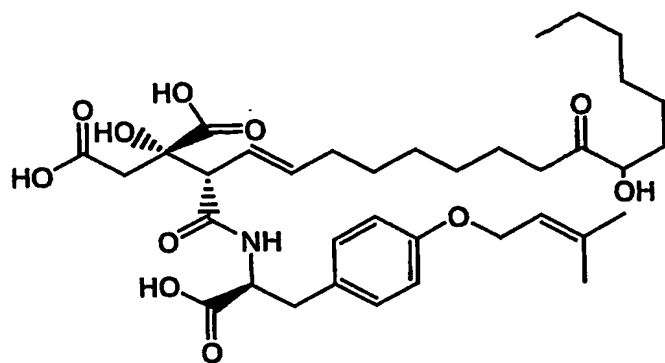


20 (式中、X、B、D、結合E、 R^1 、 R^2 および R^3 は、請求項15に記載のとおりである)

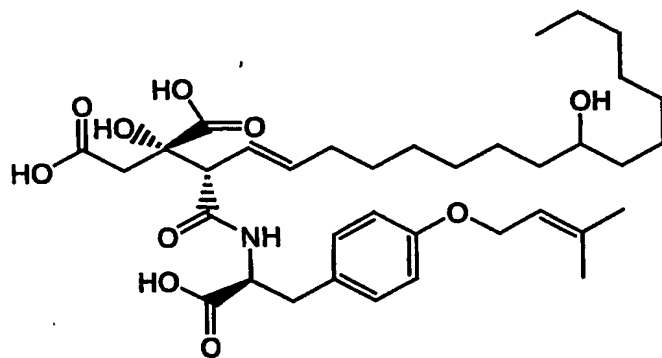
で表される請求項 15 又は 16 記載の式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

18. Xが、炭素数1～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基、または炭素数2～8の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキニル基、であり、Bが、水酸基、オキシ基、または=N-OR⁶である、請求項15～17記載の式(I)の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

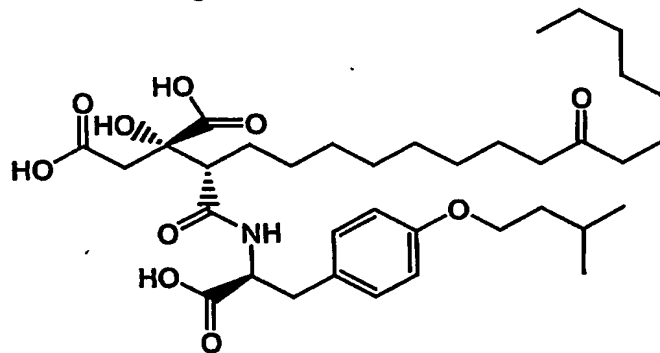
19. 下記式：



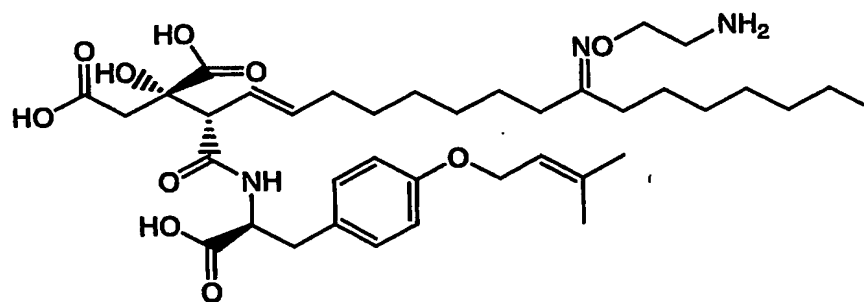
No.6



No.8

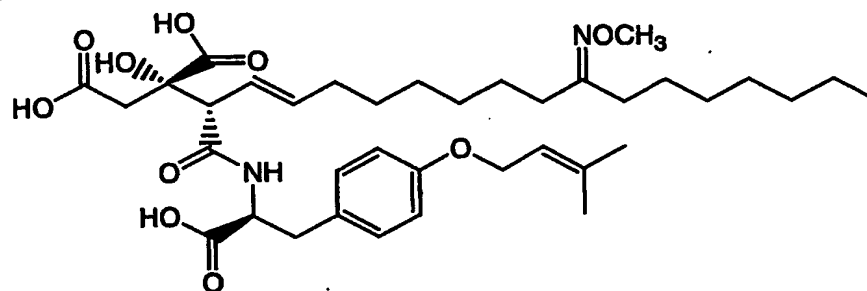


No.12



No.14

または

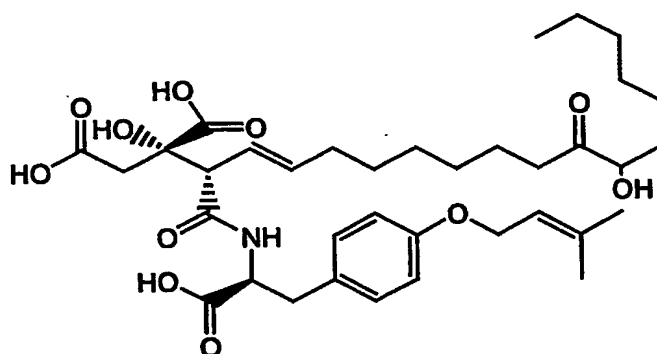


No.15

で示される、請求項 15～18 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

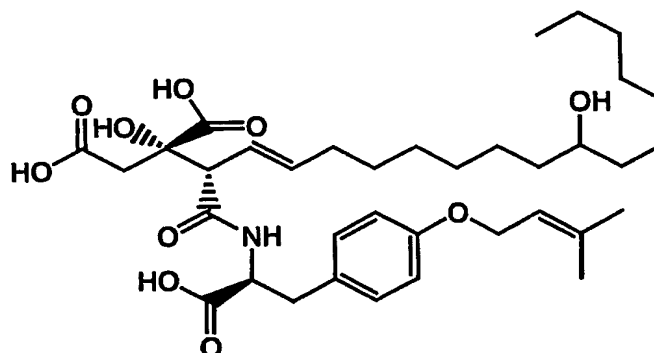
20. 下記式：

5



No.6

または



No.8

で示される、請求項 15～18 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物もしくはそのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

21. 請求項 15～20 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、あるいはそれらのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を含む、医薬組成物。

22. ウイルス感染症を予防または治療するための、請求項 21 記載の医薬組成

10

物。

23. ウイルス感染症が、HCV感染症である、請求項22記載の医薬組成物。

24. HCV感染症が、C型肝炎である、請求項23記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001498

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/195, 31/216, 31/405, A61P31/12, 1/16, C07C235/28, 235/76, 237/22, 251/38, C07D209/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/195, 31/216, 31/405, A61P31/12, 1/16, C07C235/28, 235/76, 237/22, 251/38, C07D209/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-------------------------------|
| X Y | ESUMI, T. et al., "Synthesis of viridiofungin A trimethyl ester and determination of the absolute structure of viridiofungin A", Tetrahedron Letters, 1998, Vol.39, No.8, pages 877 to 880 | 15,21 1-14,16-20, 22-24 |
| X Y | EP 1002793 A1 (TAKARA SHUZO CO., LTD.), 24 May, 2000 (24.05.00), Particularly, Claim 1 & WO 98/56755 A1 particularly, Claim 1 | 15-19,21 1-14,20, 22-24 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 March, 2004 (25.03.04)

Date of mailing of the international search report
13 April, 2004 (13.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001498

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-------------------------------|
| X Y | EP 526936 A2 (MERCK AND CO., INC.), 10 February, 1993 (10.02.93), Particularly, Claim 1 & JP 7-173123 A particularly, Claim 1 | 15,21 1-14,16-20, 22-24 |
| X Y | WO 94/18157 A1 (MERCK AND CO., LTD.), 18 August, 1994 (18.08.94), Particularly, Claim 1 & US 5364948 A particularly, Claim 1 | 15,21 1-14,16-20, 22-24 |
| Y | BORDIER, B. B., et al., "A prenylation inhibitor prevent production of infectious hepatitis delta virus particle", Journal of Virology, 2002, Vol.76, No.20, pages 10465 to 10472, particularly, page 10471, lines 41 to 49 | 1-14,20, 22-24 |
| Y | WO 93/24660 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 09 December, 1993 (09.12.93), Particularly, page 2, line 23 & JP 8-502162 A particularly, page 5, line 8 | 1-14,20, 22-24 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001498

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

As shown in the general formula (I), it is recognized that the compounds described in Markush form in claim 15 have a common chemical structure of citric acid amide having a specific substituent attached thereto. However, compounds having such a structure are publicly known as reported in EP1002793, etc. and thus this chemical structure cannot be considered as an important chemical structural factor. There is no other matter common to these inventions which is seemingly a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2. Such being the case, these inventions cannot be considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001498

<Subject of search>

Claims 1 to 24 involve an extremely large number of compounds as "prodrug" as the active ingredient. However, only small part of the claimed compounds are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and thus these claims are not fully supported in the meaning within PCT Article 6.

In this international search report, therefore, prior art documents were searched depending on the compounds specifically presented in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/195, 31/216, 31/405, A61P31/12, 1/16,
C07C235/28, 235/76, 237/22, 251/38, C07D209/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/195, 31/216, 31/405, A61P31/12, 1/16,
C07C235/28, 235/76, 237/22, 251/38, C07D209/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|----------------------------------|
| X Y | ESUMI, T. et al., "Synthesis of viridiofungin A trimethyl ester and determination of the absolute structure of viridiofungin A", Tetrahedron Letters, 1998, Vol.39, No.8, p877-880 | 15, 21 1-14, 16-20, 2 2-24 |
| X Y | EP 1002793 A1 (TAKARA SHUZO CO., LTD.) 2000.05.24, 特にclaim 1 & WO 98/56755 A1 特に請求の範囲1 | 15-19, 21 1-14, 20, 22-2 4 |
| X Y | EP 526936 A2 (MERCK AND CO., INC.) 1993.02.10, 特にclaim1 & JP 7-173123 A 特に請求項1 | 15, 21 1-14, 16-20, 2 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 03. 2004

国際調査報告の発送日

13. 4. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也

4 P

3 2 3 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|--|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X Y | WO 94/18157 A1 (MERCK AND CO., INC.) 1994.08.18, 特にclaim1 & US 5364948 A 特に請求項1 | 2-24 15, 21 1-14, 16-20, 2 2-24 |
| Y | BORDIER, B. B., et al., "A prenylation inhibitor prevent pro duction of infectious hepatitis delta virus particle", Journ al of Virology, 2002, Vol.76, No.20, p10465-10472, 特にp1047 1の第41-49行 | 1-14, 20, 22-2 4 |
| Y | WO 93/24660 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 1993.12.09, 特に第2頁第23行 & JP 8-502162 A 特に第5頁第 8行 | 1-14, 20, 22-2 4 |

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

クレーム15にマーカッシュ形式で記載された化合物群は、一般式(I)で示されるように、特定の置換基が結合したクエン酸アミドという共通の化学構造を有するものと認められるものの、かかる構造を有する化合物は、EP 1002793 等に記載されているように公知のものであるから、その化学構造が重要な化学構造要素であるとはできない。そして、これらの一群の発明の間にはPCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通な事項は存在しない。したがって、これら一群の発明は単一の一般的発明概念を形成するように関連しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

クレーム１－２４は、有効成分として、「プロドラッグ」という非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT 第５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT 第６条の意味で十分に裏付けられていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。